

Joana de Fátima Matias Rodrigues

# Síntese de derivados acilados do anti-inflamatório Naproxeno



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA UNIVERSIDADE DO PORTO  
NOVEMBRO 2012

Joana de Fátima Matias Rodrigues

# Síntese de derivados acilados do anti-inflamatório Naproxeno



*Tese submetida à Faculdade de Ciências da Universidade do Porto para a obtenção do  
Grau de Mestre em Química*

## **Composição do Júri:**

**Maria Clara Ramalho Monteiro Pires Basto**, Professora Auxiliar do Departamento de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto (Representante da Comissão Científica do 2º Ciclo de Estudos em Química) – Presidente

**Nuno Filipe Batista Mateus**, Professor Associado do Departamento de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto;

**Maria João Sinde Monteiro Pinto de Araújo**, Professora Auxiliar do Departamento de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto (Orientadora);

**Paula Alexandra Carvalho Gomes**, Professora Auxiliar do Departamento de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto.

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA UNIVERSIDADE DO PORTO  
NOVEMBRO 2012



## AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Maria João Sinde Monteiro Pinto de Araújo, orientadora desta dissertação, manifesto o meu profundo carinho e agradecimento, pelo constante apoio, confiança e ensinamentos.

Aos meus colegas e amigos de laboratório, Bianca Pérez, Nuno Vale e Sílvia Maia, o meu agradecimento pelos ensinamentos, pelo apoio prestado e pelo ambiente motivador e alegre.

À Carmen Santos e Marlene Costa, pelo companheirismo e pela grande amizade.

A todos os meus amigos, que estiveram sempre presentes de alguma forma, nos bons e maus momentos, sempre com um incentivo e um ombro amigo.

Aos meus pais, pelo amor e amizade incondicional, pelo carinho, dedicação e otimismo.

Ao meu irmão, o meu pilar.

Ao Ricardo, pelo amor, paciência, compreensão, motivação e ajuda em todos os momentos.

A todos aqueles que, de algum modo, contribuíram para a realização deste trabalho.



## RESUMO

O Naproxeno [ácido 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoico] é um anti-inflamatório não esteroide que apresenta propriedades, antipiréticas e anti-inflamatórias. Este medicamento atua por inibição central e periférica da enzima ciclo-oxigenase (COX) 1 e 2, tendo mais afinidade pela COX 2 e interrompendo a síntese de prostaglandinas que são importantes mediadores da dor, da febre e da inflamação. Na sua estrutura, o Naproxeno possui um carbono quiral e portanto apresenta dois enantiômeros: o *S*-Naproxeno e o *R*-Naproxeno. No entanto, apenas o enantiômero *S* apresenta atividade anti-inflamatória.

O presente trabalho consistiu na síntese, purificação e caracterização de novos derivados acilados do anti-inflamatório *S*-Naproxeno. Os derivados em questão serão alvo de estudo no desenvolvimento de métodos gerais para a preparação de sílicas de impressão molecular em forma esférica, atuando como moléculas molde.

A metodologia de síntese aplicada no presente trabalho envolveu essencialmente três tipos de reações, a esterificação de Fischer como modo de proteção do grupo carboxilo, a acilação para introdução de uma cadeia carbonada de comprimento variável e a saponificação de forma a desproteger o grupo carboxilo. Foram testados três métodos de síntese para a acilação do anel naftalénico do *S*-Naproxeno, usando diferentes catalisadores (cloreto de alumínio anidro, óxido de zinco e trifluorometanossulfonato de cobre II), o que possibilitou a avaliação da sua eficiência na reação em questão, tendo em conta as condicionantes ambientais e económicas associadas a cada um.

Assim, foram sintetizados dez novos derivados acilados do *S*-Naproxeno em que o número de átomos de carbono da cadeia carbonada, introduzida por reação com cloretos de acilo, variou entre 8 e 16 [por exemplo: ácido 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico], com rendimentos razoáveis.



## ABSTRACT

Naproxen [2-methyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl) propanoic acid] is a non-steroid anti-inflammatory drug with antipyretic and anti-inflammatory properties. This drug acts by inhibiting peripheral and central cyclooxygenase (COX) enzyme 1 and 2, having greater affinity for COX 2 and arresting the synthesis of prostaglandins which are important mediators of pain, fever and inflammation. In its structure, Naproxen has a chiral carbon and therefore has two enantiomers: the *S*-Naproxen and *R*-Naproxen. However, only the *S* enantiomer has anti-inflammatory activity.

The present work consists of the synthesis, purification and characterization of new acylated derivatives of anti-inflammatory *S*-Naproxen. The derivatives in question will be the subject of study in developing general methods for the preparation of molecular imprinting silica with spherical shape, acting as template molecules.

The synthesis methodology applied in this study involved three main types of reactions, such as the Fischer esterification to protect the carboxyl group, acylation to introduce a carbon chain of varying length and saponification in order to unprotect the carboxyl group.

Three synthesis methods were tested for the acylation of *S*-Naproxen's naphthalene ring using different catalysts (anhydrous aluminum chloride, zinc oxide and copper (II) trifluoromethanesulfonate), which allowed the evaluation of the reaction's efficiency, taking into account economic and environmental constraints associated with each.

Thus ten new acylated *S*-Naproxen derivatives were synthesized in which the number of carbon atoms of the carbon chain, introduced by reaction with acyl chlorides, ranged between 8 and 16 [e.g. 2 - (6-alkanoyl-5-methoxy-2-naphthyl) propanoic acid], with reasonable yields.



## RESUMÉ

Naproxène [2-méthyl-2-(6-méthoxy-2-naphtyl) acétique] est un antiinflammatoire, qui présente des propriétés antipyrétiques et antiinflammatoires. Ce médicament agit pour inhibition central et périphérique de l'enzyme cyclooxygénase 1 et 2 avec une plus grande affinité pour COX-2, interrompant la synthèse des prostaglandines qui sont des importants médiateurs de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. Dans sa structure existe un carbone chiral, donc le Naproxène à deux énantiomères: *S*-Naproxène et le *R*-Naproxène. Cependant, seul le signal *S*-Naproxène présente l'activité inflammatoire.

Le présent travail a consisté en la synthèse, la purification et la caractérisation de nouveaux dérivés acylés de l'antiinflammatoires *S*-Naproxène. Les dérivés en question seront l'objet d'étude dans le développement de méthodes générales pour la préparation de silices d'empreinte moléculaire de forme sphérique, agissant en tant que molécules de matrice.

La méthode de synthèse appliquée dans cette étude a porté sur trois types de réactions, l'estérification de Fischer telles que le mode de protection du groupe carboxyle, l'acylation pour introduire une chaîne carbonée de longueur variable et la saponification pour déprotéger le groupe carboxyle. Trois différentes méthodes de synthèse ont été testées pour l'acylation du noyau naphthalénique du *S*-Naproxène, en utilisant différents catalyseurs (chlorure d'aluminium anhydre, l'oxyde de zinc et un triflate de cuivre II), ce qui a permis l'évaluation de l'efficacité de la réaction en question, compte tenu contraintes économiques et environnementaux associés à chacune d'elles.

Ainsi ont été synthétisés dix nouveaux dérivés acylés de *S*-Naproxène, dans lequel le nombre d'atomes de carbone de la chaîne carbonée, introduits par réaction avec des chlorures d'acyle, ont varié entre 8 et 16 [par exemple l'acide 2 - (5-méthoxy-6-alcanoyle -2-naphtyl)] propénoïque, avec des rendements raisonnables.



## ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS .....	iv
RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vi
RESUMÉ .....	vii
ÍNDICE GERAL .....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	xi
ÍNDICE DE ESQUEMAS .....	xv
ÍNDICE DE TABELAS.....	xvi
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	xvii
1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Naproxeno .....	2
1.1.1 Contextualização histórica.....	2
1.1.2 Função do Naproxeno.....	3
1.2 Impressão molecular .....	4
1.3 Acilação de Friedel-Crafts .....	8
2. ÂMBITO DO TRABALHO .....	11
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	14
3.1 Síntese do 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.....	15
3.2 Síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.....	18
3.2.1 Síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando AlCl <sub>3</sub> como catalisador .....	18
3.2.2 Síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando ZnO como catalisador .....	35
3.2.3 Síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando Cu(OTf) <sub>2</sub> como catalisador.....	38





3.3	Reação de saponificação seguida de protonação de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo .....	40
3.3.1	Considerações gerais .....	40
3.3.2	Reação de saponificação seguida de protonação do 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo .....	41
3.3.3	Reação de saponificação seguida de protonação do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoato de metilo .....	43
3.3.4	Reação de saponificação seguida de protonação do 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.....	46
3.3.5	Reação de saponificação seguida de protonação do 2-(5-decanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo .....	48
3.3.6	Reação de saponificação seguida de protonação do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoato de metilo .....	51
3.4	Tentativa de introdução de dois grupos acilo no anel naftalénico do <i>S</i> -Naproxeno ..	54
4.	CONCLUSÕES .....	59
5.	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL .....	61
5.1	Condições gerais .....	62
5.2	Preparação do 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo .....	64
5.3	Preparação de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo.....	66
5.3.1	Síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando $\text{AlCl}_3$ como catalisador .....	66
5.3.2	Síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando óxido de zinco como catalisador .....	71
5.3.3	Síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como catalisador .....	74
5.4	Saponificação seguida de protonação de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo .....	77
5.5	Tentativa de introdução de dois grupos acilo no anel naftalénico do <i>S</i> -Naproxeno ..	82



5.5.1	Tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, partindo do 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo .....	82
5.5.2	Tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, partindo do 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.....	85
6.	BIBLIOGRAFIA .....	87



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1: Estrutura química do <i>S</i> -Naproxeno. ....	3
Figura 1.2: Representação esquemática de reconhecimento molecular. <sup>[24]</sup> .....	4
Figura 1.3: Representação esquemática do processo de impressão molecular. <sup>[26]</sup> .....	5
Figura 1.4: Distribuição das áreas de aplicação dos materiais de impressão molecular. <sup>[40]</sup> .....	6
Figura 1.5: Esquema do processo sol-gel. ....	7
Figura 2.1: Estrutura geral dos derivados acilados do <i>S</i> -Naproxeno pretendidos. ....	12
Figura 3.1: Reação de síntese do 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo. ....	15
Figura 3.2: Espetro de <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (2). ....	16
Figura 3.3: Espetro de <sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (2). ....	17
Figura 3.4: Espetro de massa (ESI-MS) do 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo. ....	20
Figura 3.5: Espetro de <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (4a). ....	21
Figura 3.6: Expansão do espectro de <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) no intervalo [0,5-3,0] ppm. ....	21
Figura 3.7: Espetro de <sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (4a). ....	22
Figura 3.8: Espetro de massa (ESI-MS) do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoato de metilo. ....	23
Figura 3.9: Espetro de <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoato de metilo (4b). ....	24
Figura 3.10: Expansão do espectro de <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoato de metilo. ....	25
Figura 3.11: Espetro de <sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoato de metilo (4b). ....	25
Figura 3.12: Espetro de massa (ESI-MS) do 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo. ....	26
Figura 3.13: Espetro de <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (4c). ....	27



Figura 3.14: Expansão do espectro de $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) no intervalo [0,5-3,0] ppm do 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.....	28
Figura 3.15: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (4c). ....	28
Figura 3.16: Espectro de massa (ESI-MS) do 2-(5-decanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo. ....	29
Figura 3.17: Espectro de $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do 2-(5-decanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (4d). ....	30
Figura 3.18: Expansão do espectro de $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) no intervalo [0,5-3,0] ppm do 2-(5-decanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo. ....	30
Figura 3.19: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do 2-(5-decanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (4d). ....	31
Figura 3.20: Espectro de massa (ESI-MS) do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoato de metilo. ....	32
Figura 3.21: Espectro de $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoato de metilo (4e).....	33
Figura 3.22: Expansão do espectro de $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) no intervalo [0,5-3,0] ppm do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoato de metilo. ....	33
Figura 3.23: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoato de metilo (4e).....	34
Figura 3.24: Espectro de massa (ESI-MS) do ácido 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico.....	42
Figura 3.25: Espectro de $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do ácido 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico. ....	42
Figura 3.26: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do ácido 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico. ....	43
Figura 3.27: Espectro de massa (ESI-MS) do ácido 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoico. ....	44
Figura 3.28: Espectro de $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do ácido 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoico. ....	45
Figura 3.29: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do ácido 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoico. ....	45



Figura 3.30: Espectro de massa (ESI-MS) do ácido 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico.....	46
Figura 3.31: Espectro de $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do ácido 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico.....	47
Figura 3.32: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do ácido 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico.....	48
Figura 3.33: Espectro de massa (ESI-MS) do ácido 2-(5-decanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico.....	49
Figura 3.34: Espectro de $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do ácido 2-(5-decanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico.....	50
Figura 3.35: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do ácido 2-(5-decanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico.....	50
Figura 3.36: Espectro de massa (ESI-MS) do ácido 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoico.....	51
Figura 3.37: Espectro de $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do ácido 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoico.....	52
Figura 3.38: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do ácido 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoico.....	53
Figura 3.39: Espectro de massa (ESI-MS) da primeira tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.....	55
Figura 3.40: Espectro de massa (ESI-MS) do 1º produto isolado na segunda tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.....	56
Figura 3.41: Espectro de massa (ESI-MS) do 2º produto isolado na segunda tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.....	56
Figura 3.42: Espectro de massa (ESI-MS) da terceira tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.....	57
Figura 3.43: Espectro de massa (ESI-MS) da quarta tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.....	58
Figura 5.1: Reação da esterificação de Fischer do S-Naproxeno.....	64
Figura 5.2: Reação de síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando $\text{AlCl}_3$ como catalisador.....	66
Figura 5.3: Reação de síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando $\text{ZnO}$ como catalisador.....	71



Figura 5.4: Síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como catalisador. ....	74
Figura 5.5: Reação de saponificação de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo seguida de protonação. ....	77
Figura 5.6: Reação de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, utilizando $\text{ZnO}$ como catalisador. ....	82
Figura 5.7: Reação do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, usando $\text{AlCl}_3$ como catalisador. ....	84
Figura 5.8: Reação de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo. ....	85



## ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.1: Representação esquemática da primeira síntese em grande escala do S-Naproxeno. <sup>[1]</sup> .....	2
Esquema 2.1: Representação esquemática do plano de trabalho. ....	13
Esquema 3.1: Mecanismo da acilação de Friedel-Crafts usando AlCl <sub>3</sub> como catalisador. ....	18
Esquema 3.2: Mecanismo de síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando ZnO como catalisador. ....	35
Esquema 3.3: Mecanismo de síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando Cu(OTf) <sub>2</sub> como catalisador. ....	38
Esquema 3.4: Mecanismo da reação de saponificação seguida de protonação de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo. ....	40



## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 3.1: Resultados experimentais das reações de acilação com cloretos de ácidos diferentes.....	36
Tabela 3.2: Resultados experimentais das reações de acilação utilizando $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como catalisador. ....	39
Tabela 5.1: Sistemas de eluentes utilizados nas técnicas de cromatografia. ....	63
Tabela 5.2: Quantidades de reagentes usados nas reações de acilação utilizando $\text{AlCl}_3$ como catalisador .....	67
Tabela 5.3 Resultados experimentais das reações de acilação utilizando $\text{AlCl}_3$ como catalisador .....	68
Tabela 5.4: Quantidades de reagentes usados nas reações de acilação utilizando $\text{ZnO}$ como catalisador .....	72
Tabela 5.5: Resultados experimentais das reações de acilação utilizando $\text{ZnO}$ como catalisador. ....	73
Tabela 5.6: Quantidades de reagentes usados nas reações de acilação utilizando $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como catalisador. ....	75
Tabela 5.7: Resultados experimentais das reações de acilação utilizando $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como catalisador. ....	75
Tabela 5.8: Quantidades de reagentes usados nas reações de saponificação e protonação. ....	78
Tabela 5.9: Resultados experimentais das reações de saponificação seguidas de protonação. ....	78





## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

### A

AcOEt..... Acetato de etilo

### C

COX.....Ciclo-oxigenase

CCF.....Cromatografia em camada fina (Thin Layer Chromatography)

### D

DCM..... Diclorometano

d.....Duplete

dd..... Duplo Duplete

### E

eq. ....Equivalente/(s)

### F

FC.....Friedel-Crafts

### J

J..... Constante de acoplamento, em Hz

### M

MeOH..... Metanol

m.....Multiplete

m/z.....Relação massa/carga

MIM.....Materiais de impressão molecular

### N

Nap..... Naproxeno

$\eta$ .....Rendimento



**P**

P.f.....Ponto de fusão

**Q**

q.....Quarteto

**R**

RMN-<sup>1</sup>H.....Ressonância Magnética Nuclear de Protão

RMN-<sup>13</sup>C.....Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

R<sub>f</sub>.....Fator de retardação

**S**

SE.....Sistema de eluentes

s.....Singleto

**T**

t.....Tripleto

**U**

UV.....Ultravioleta



# ***1.INTRODUÇÃO***

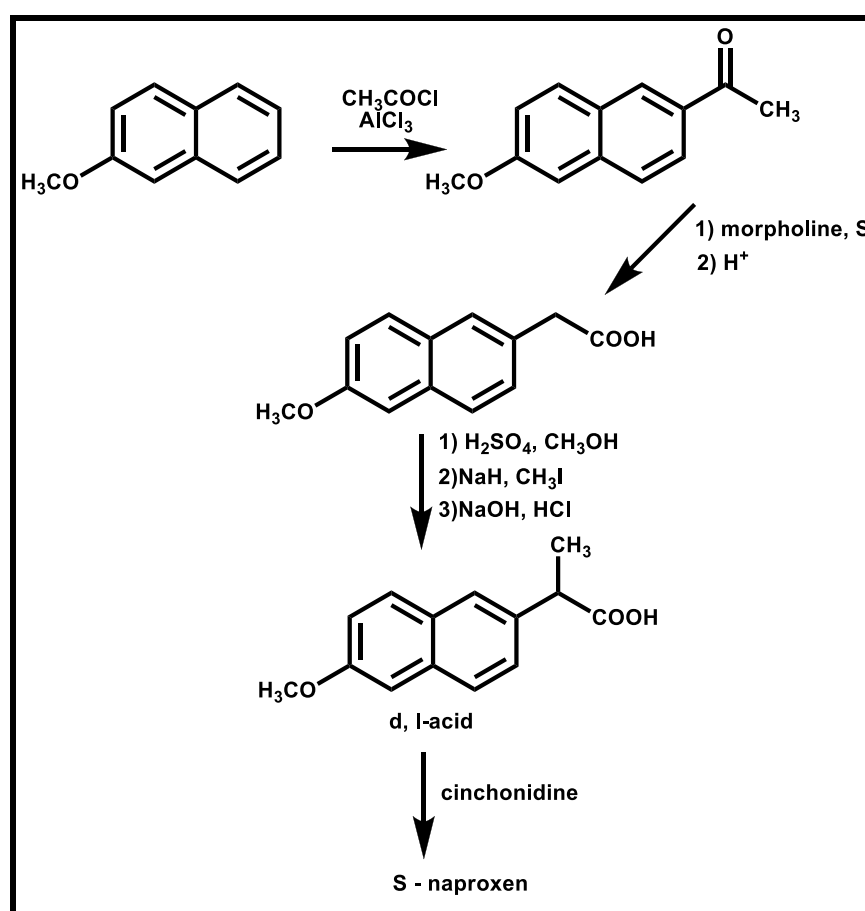


## 1.1 Naproxeno

### 1.1.1 Contextualização histórica

O *S*-Naproxeno foi introduzido no mercado pela Syntex em 1976 e ficou em quarto lugar no *ranking* de vendas de produtos farmacêuticos oticamente puros.

A primeira síntese em grande escala do *S*-Naproxeno foi realizada em 1970 <sup>[1]</sup>, seguindo a metodologia resumida no esquema 1.1.



Esquema 1.1: Representação esquemática da primeira síntese em grande escala do *S*-Naproxeno. <sup>[1]</sup>

A acilação de Friedel-Crafts do 2-metoxinaftaleno (nerolin) deu origem à 2-(6-metoxinaft-2-il)etanona que foi convertida no ácido 2-(6-metoxinaft-2-il)acético pela reação de Willgerodt. A  $\alpha$  metilação do ácido obtido produziu o d, l-ácido, que pode ser resolvido de forma eficiente usando cinconidina.



Este processo possuía várias características pouco atraentes. Primeiro, a acilação de Friedel-Crafts não foi regioespecífica, produzindo um isômero, que pode ser removido por cristalização. Segundo, foram produzidos resíduos tóxicos em quantidades significativas devido ao uso de cloreto de alumínio que foram depositados em aterros. Terceiro, houve uma série de reagentes indesejáveis na sequência reacional: nitrobenzeno (utilizado na acilação) e sulfureto de amônio (utilizado na reação de Willgerodt), hidreto de sódio e iodeto de metilo. Todas estas questões foram abordadas e portanto entre 1972 e 1975, o primeiro processo de fabricação do *S*-Naproxeno foi dramaticamente modificado. Contudo, o novo processo também continha problemas significativos e portanto vários pontos cruciais foram avaliados.

Em 1988, a equipa do Centro de Tecnologia da Syntex, em Boulder, foi encarregue de avaliar todas as técnicas de produção do *S*-Naproxeno para desenvolver e implementar um processo de produção com um custo mais baixo. Foram desenhadas várias metodologias assimétricas para a produção do *S*-Naproxeno, como o processo Zambon, a hidrogenação catalítica assimétrica<sup>[2]</sup>, a hidroesterificação catalítica assimétrica e a hidrocianação.

### 1.1.2 Função do Naproxeno

O Naproxeno (NAP), ácido 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoico (Figura 1.1), é um medicamento não esteróide (AINEs) que apresenta propriedades antipiréticas e anti-inflamatórias.<sup>[3-5]</sup> É o único AINEs comercializado sob a forma de um único enantiômero (*S*-Naproxeno).

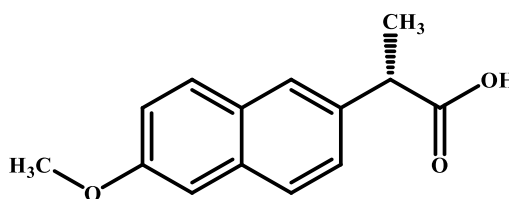


Figura 1.1: Estrutura química do *S*-Naproxeno.

É comumente usado para a redução da dor moderada a grave, febre, inflamação e rigidez causada por condições como osteoartrite, artrite reumatóide, artrite psoriática, gota, lesão (como fraturas), tendinite e bursite.<sup>[6-9]</sup> Este medicamento atua por inibição central e periférica das enzimas ciclo-oxigenase 1 (COX-1) e ciclo-oxigenase 2 (COX-2).<sup>[5, 10-12]</sup> A COX-2 predomina no local da inflamação, interrompendo a síntese de prostaglandinas e a COX-1 é expressa normalmente no trato gastrointestinal.<sup>[9, 13-22]</sup>



## 1.2 Impressão molecular

O objetivo do trabalho desenvolvido foi sintetizar, purificar e caracterizar derivados acilados do Naproxeno, em que a cadeia acíclica apresentasse diferentes comprimentos, para serem usados como moléculas molde na técnica de impressão molecular.

A técnica de impressão molecular baseia-se no reconhecimento molecular que é definido como a capacidade de uma molécula se ligar a um recetor que, por sua vez, apresenta uma forma complementar à dessa molécula (Figura 1.2).<sup>[23]</sup>

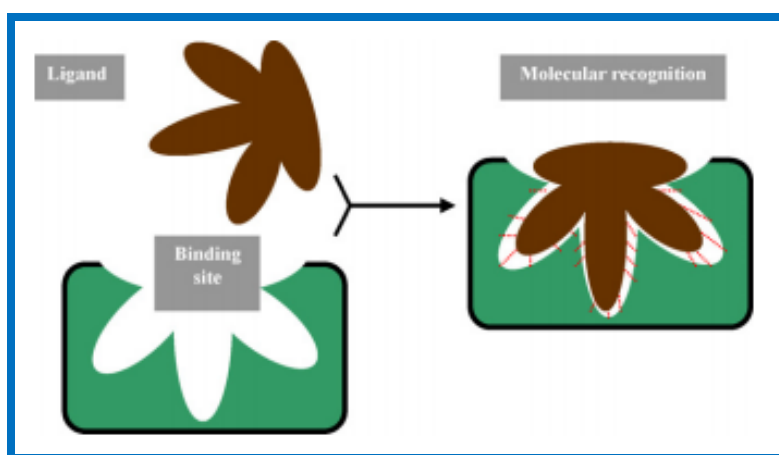


Figura 1.2: Representação esquemática de reconhecimento molecular.<sup>[24]</sup>

Os processos de reconhecimento molecular são governados pela ocorrência de interações não covalentes, tais como ligações iônicas, ligações de hidrogénio, interações de van der Waals e interações hidrofóbicas.<sup>[25]</sup>

A impressão molecular é uma técnica capaz de produzir materiais dotados de sítios específicos de reconhecimento seletivo, estereoquimicamente moldados a partir de uma molécula modelo/molde – MM (por ex. um fármaco de interesse, molécula ou um complexo iónico, molecular ou macromolecular).<sup>[26, 27]</sup> Nesses materiais, rotineiramente intitulados de materiais de impressão molecular (MIM), a primeira etapa de síntese consiste na formação de um complexo entre os monómeros funcionais (MF) e a molécula molde (MM). De seguida, dá-se a polimerização ou policondensação do conjugado monómero funcional - molécula molde, formando-se a matriz tridimensional do material.<sup>[28-30]</sup>



No último passo do processo, ocorre a remoção da molécula molde do material criando uma cavidade que é complementar, na forma, dimensão e grupos funcionais, à molécula molde. Assim, o MIM fica preparado para, perante condições apropriadas, as cavidades anteriormente formadas se ligarem à molécula molde (ou aos seus análogos) eficiente e seletivamente. [28, 31 e 32]

As diferentes etapas do processo da impressão molecular encontram-se esquematizadas na Figura 1.3.

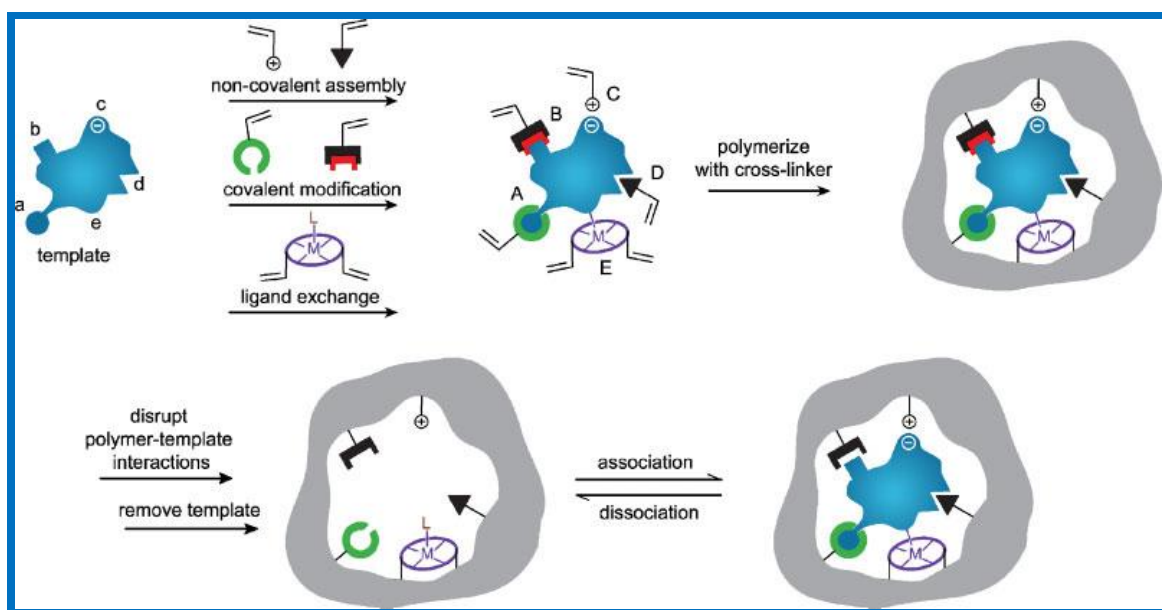


Figura 1.3: Representação esquemática do processo de impressão molecular. [26]

Dado que os materiais de impressão molecular possuem propriedades de reconhecimento notáveis, têm sido utilizados numa vasta área de aplicações (Figura 1.4) que requerem ligação seletiva da molécula molde, tal como na deteção seletiva, [33-36] separação (cromatografia, eletroforese capilar, extração em fase sólida e separações de membrana), [31, 34, 36, 37] purificação, síntese, catálise, [34, 36] preparação de miméticos de recetores [38] e de anticorpos [39-41] e enzimas artificiais [37].

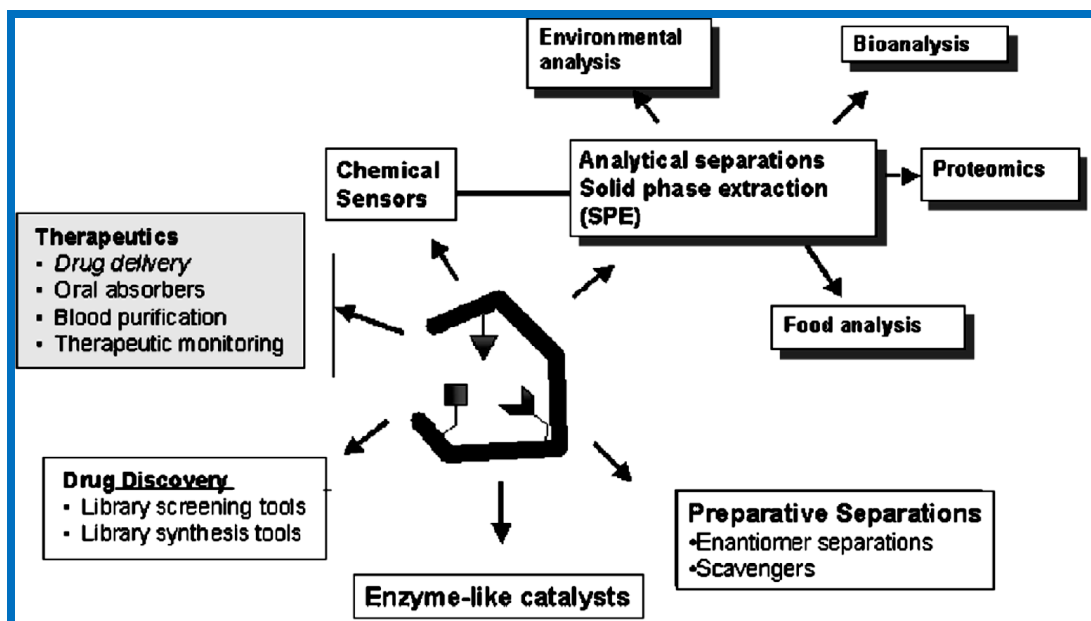


Figura 1.4: Distribuição das áreas de aplicação dos materiais de impressão molecular. [40]

A investigação no âmbito da preparação de partículas esféricas de impressão molecular obtidas por métodos orgânicos já se encontra bastante desenvolvida, no entanto, a que diz respeito às sílicas de impressão molecular preparadas através da tecnologia sol-gel ainda é diminuta.

No Centro de Investigação em Química encontra-se em desenvolvimento um projeto que visa contribuir para a colmatação de uma importante lacuna que se verifica no campo da impressão molecular em sílica: a não existência de métodos de aplicação genérica para a produção destes importantes materiais numa forma esférica (tanto à micro- como à nano-escala). De modo a avaliar a aplicabilidade geral dos métodos em desenvolvimento, o estudo tem incidido em três modelos de moléculas molde: uma muito hidrofílica (glicilglicina), uma de hidrofiliidade intermédia (cloranfenicol) e uma hidrofóbica (Naproxeno). Assim, pretende-se utilizar os derivados acilados do Naproxeno sintetizados no trabalho descrito na presente dissertação no desenvolvimento de um método de “impressão dirigida pela molécula molde” que se baseia na formação de microemulsões água/óleo que têm a particularidade de a própria molécula molde, depois de modificada pela introdução de cadeias alifáticas longas, atuar como a cabeça do tensioativo. Na preparação das partículas de sílica de impressão molecular na forma esférica está a ser utilizada uma combinação do processo sol-gel com a técnica de emulsão água-em-óleo. No interior das gotas de água vai ocorrer o processo de sol-gel e o derivado acilado da molécula molde vai servir como cabeça do tensioativo na interface





da emulsão água-em-óleo deixando uma impressão apenas na superfície da partícula (Figura 1.5).

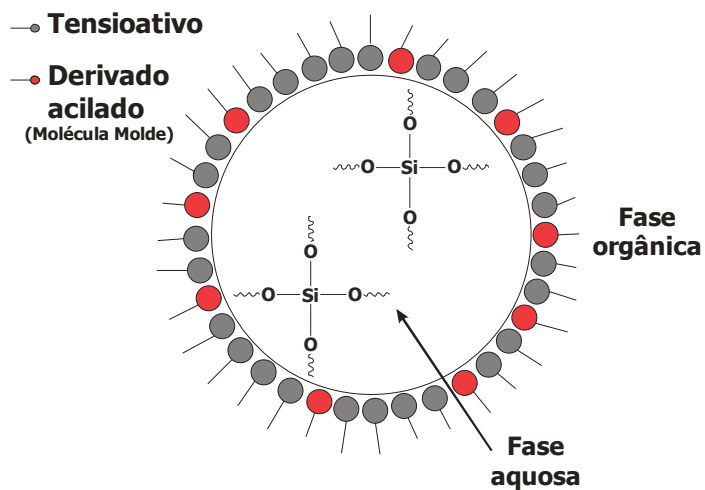


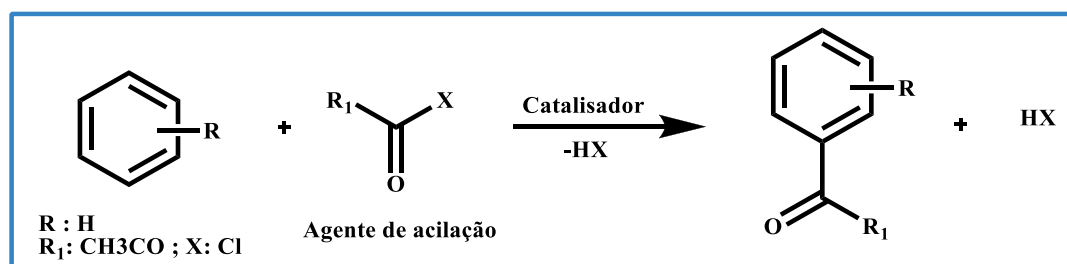
Figura 1.5: Esquema do processo sol-gel.



### 1.3 Acilação de Friedel-Crafts

A acilação de Friedel-Crafts é uma das vias sintéticas mais comuns, importantes e úteis para a introdução de substituintes funcionais em anéis aromáticos, que são precursores úteis para a síntese de vários fármacos (tais como o Naproxeno), cosméticos, fragrâncias, produtos agroquímicos, corantes, produtos químicos finos.<sup>[42-49]</sup> O método de síntese foi desenvolvido por Friedel e Crafts em 1877<sup>[50]</sup> e representa um dos maiores desafios para a química verde.

Numa típica reação de acilação de Friedel-Crafts (Esquema 1.2), o anel aromático de um composto sofre substituição eletrofílica com um cloreto de ácido, na presença de ácidos de Lewis que atuam como catalisadores (por exemplo,  $\text{AlCl}_3$ ).<sup>[49,51]</sup>



Esquema 1.2: Reação típica de uma acilação de Friedel-Crafts.

O catião acílio, resultante da reação do cloreto de acilo com o catalisador, consiste num eletrófilo forte que reage com o anel aromático que pode conter substituintes. A presença de substituintes influencia a velocidade e a regiosseletividade da substituição aromática eletrofílica. Os grupos substituintes podem ser classificados como dadores (ativantes) ou aceitadores (desativantes) de elétrons e são eles que determinam a posição do anel aromático onde ocorre a substituição. Os grupos dadores de elétrons aumentam a densidade eletrônica do anel aromático nas posições *orto* e *para*, relativamente ao substituinte. Desta forma, o eletrófilo ataca preferencialmente essas posições, e por isso esse substituinte é designado como orientador *orto-para*. A velocidade da reação será tanto maior quanto maior for a carga parcial (negativa) induzida nessas posições. Os grupos aceitadores diminuem em menor grau a densidade eletrônica do anel aromático na posição *meta*, logo o eletrófilo ataca preferencialmente essa posição.<sup>[52]</sup> Estes substituintes designam-se orientadores *meta*.

De entre os vários ácidos de Lewis usados na acilação de Friedel-Crafts podem-se citar o  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$  e  $\text{SnCl}_2$ . No entanto, estes catalisadores podem causar

problemas ambientais graves durante a purificação, sendo muito difícil reutilizá-los <sup>[42]</sup>. Por outro lado, conduzem a uma série de questões, como sendo a complexação do ácido de Lewis com o produto, o que implica o uso de uma quantidade estequiométrica de catalisador; a hidrólise do material de partida em excesso ser sempre necessária, o que conduz à geração de uma grande quantidade de resíduos corrosivos e tóxicos. <sup>[45,51]</sup> Além disso, a reação é extremamente sensível à humidade, porque a maioria dos ácidos de Lewis reagem imediatamente com a água, o que provoca uma diminuição no rendimento da reação se não forem usadas condições anidras. <sup>[53]</sup>

Geralmente, os ácidos de Lewis usados como catalisadores não são recuperados ou reciclados. Consequentemente, a realização de tal reação a uma escala industrial gera quantidades consideráveis de resíduos perigosos. <sup>[50]</sup> Tendo em conta os problemas ecológicos e económicos associados à gestão de resíduos na maioria dos países, é de interesse crescente desenvolver processos seguros e ambientalmente aceitáveis para as reações de Friedel-Crafts. <sup>[49,54]</sup> Por conseguinte, é importante substituir estes catalisadores ácidos altamente corrosivos e perigosos por catalisadores amigos do ambiente que sejam ativos em condições suaves e possam ser facilmente regenerados após a reação. <sup>[44]</sup>

A fim de resolver os problemas acima mencionados, alguns catalisadores têm sido desenvolvidos. Como exemplos desses catalisadores, destacam-se os triflatos de lantanídeos, <sup>[49, 55]</sup>  $\text{Ti}(\text{OTf})_3\text{-TfOH}$ , <sup>[49, 56]</sup>  $\text{Re-Br}(\text{CO})_5$ , complexo hidreto de acilo- $\text{LiClO}_4$ , <sup>[49, 56]</sup>  $\text{FeCl}_3$  sobre K10, <sup>[49, 56, 57]</sup> perfluorado de Nafion modificado SBA-15, <sup>[49, 57]</sup> catalisadores de argila, <sup>[49, 56, 58]</sup> sólidos inorgânicos ou ácidos sólidos, <sup>[49,56]</sup> zeolitos HZSM-5, <sup>[49]</sup>  $\text{ZnO}$  <sup>[49, 56]</sup> e pó de alumínio <sup>[49, 59]</sup>.

Vários estudos efetuados com os catalisadores acima mencionados têm atraído a comunidade científica no desenvolvimento de reações de acilação de Friedel-Crafts nos pontos que se seguem:

- (a) evitem a adição de ácidos e bases;
- (b) evitem o processamento aquoso e purificação cromatográfica;
- (c) sejam fáceis de executar;
- (d) sejam económicos para aplicação em grande escala. <sup>[56]</sup>

No presente trabalho experimental foram avaliados três ácidos de Lewis diferentes,  $\text{AlCl}_3$ , o  $\text{ZnO}$  e o  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , como catalisadores na acilação de Friedel-Crafts, com vista à síntese de ácidos 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoicos. Estes catalisadores foram



estudados ponderando a sua eficácia, a simplicidade na sua utilização e as questões ambientais e económicas que lhes estão associadas.

A acilação ocorreu com cloretos de ácido com cadeias carbonadas cujo tamanho variou entre 8 e 16 átomos de carbono.



## ***2.ÂMBITO DO TRABALHO***



O plano de trabalho previsto integra-se num projeto realizado em colaboração por elementos pertencentes a duas linhas de investigação do Centro de Investigação em Química da Universidade do Porto. O trabalho que envolveu a síntese das moléculas molde derivadas do *S*-Naproxeno foi levado a cabo sob a supervisão da Professora Doutora Maria João Araújo.

A realização deste trabalho experimental teve como principal objetivo a síntese e purificação de derivados acilados do *S*-Naproxeno (Figura 2.1) através da acilação do éster metílico do *S*-Naproxeno com cloretos de ácidos gordos de cadeias acíclicas diferentes, em que o número de átomos de carbono da cadeia carbonada, variou entre 8 e 16 [por exemplo: ácido 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico].

Os ácidos 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoicos foram sintetizados a partir de três acilações de Friedel-Crafts, que diferiram no catalisador utilizado.

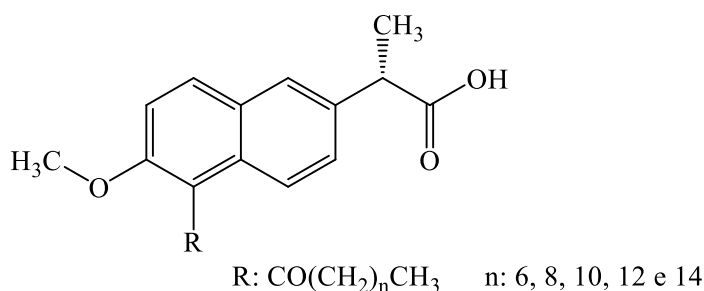
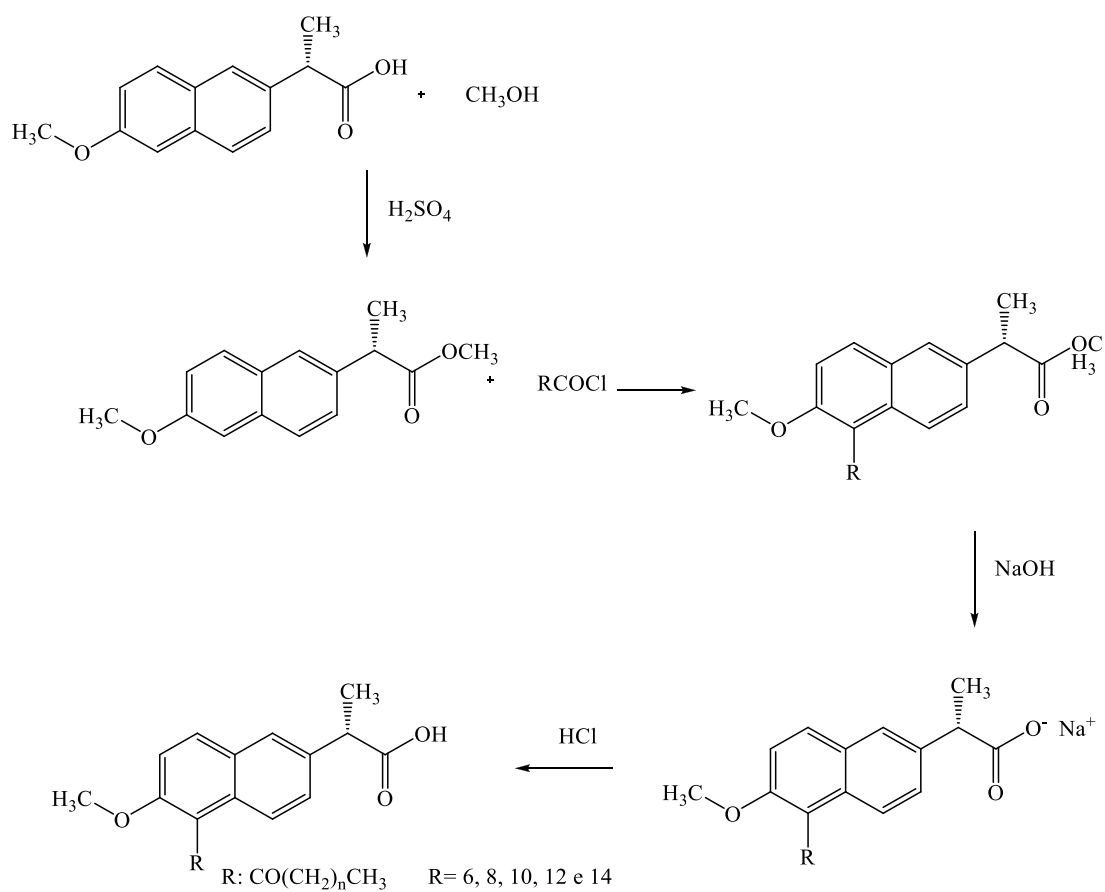


Figura 2.1: Estrutura geral dos derivados acilados do *S*-Naproxeno pretendidos.

O trabalho experimental consistiu na realização de reações muito comuns em síntese orgânica, nomeadamente, a esterificação de Fischer, a acilação de Friedel-Crafts e a saponificação. Na esterificação de Fischer, o *S*-Naproxeno reagiu com o metanol, em meio ácido, dando origem ao respetivo éster metílico. Em seguida, procedeu-se à reação entre o éster obtido e o cloreto de ácido na presença de um catalisador, obtendo-se os derivados acilados sob a forma de éster. Numa terceira etapa, os derivados acilados sob a forma de éster foram transformados em sais e posteriormente em ácidos carboxílicos, dando origem aos derivados acilados pretendidos do *S*-Naproxeno (Esquema 2.1).





Esquema 2.1: Representação esquemática do plano de trabalho.



### **3. *RESULTADOS E DISCUSSÃO***





### 3.1 Síntese do 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo

Na síntese e otimização de derivados acilados do anti-inflamatório *S*-Naproxeno, procedeu-se, numa primeira fase, à proteção do ácido carboxílico sob a forma de éster metílico para que na fase seguinte o cloreto de ácido fosse introduzido exclusivamente no anel aromático.

O 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (**2**), foi obtido a partir de uma esterificação de Fischer entre o *S*-Naproxeno (**1**) e o metanol, em meio ácido. A reação global da síntese realizada é traduzida pela equação química apresentada na Figura 3.1.

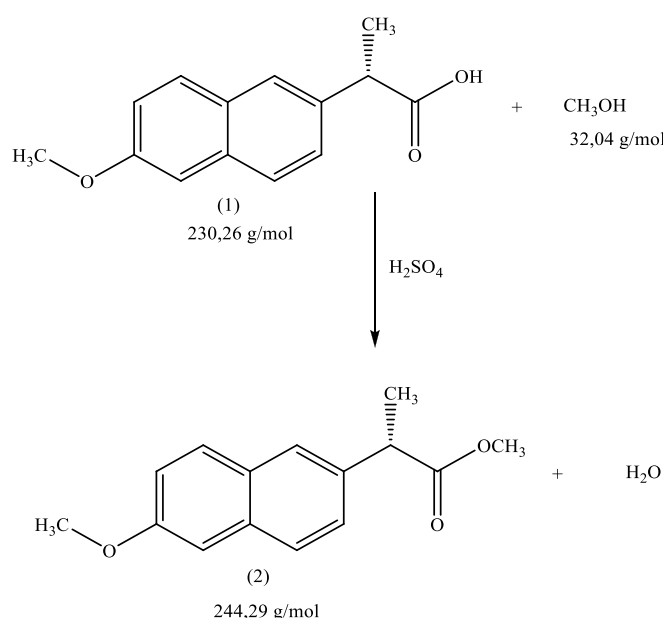


Figura 3.1: Reação de síntese do 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.

A preparação do 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo realizou-se sob refluxo, durante duas horas e foi acompanhada por cromatografia em camada fina, usando diclorometano como eluente, verificando-se a formação do composto **2** que foi identificado por comparação com um composto padrão. Procedeu-se à purificação do composto **2** por extração líquido-líquido que demonstrou ser eficaz na purificação do mesmo.

No final, foram obtidos cristais de cor branca ( $R_f = 0,36$  e ponto de fusão de  $88-90^\circ \text{C}$ ) com um rendimento de 86 %.



A caracterização deste composto foi feita por ressonância magnética nuclear de próton ( $^1\text{H}$ -RMN) e de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN). Os sinais obtidos nos respectivos espectros apresentaram-se compatíveis com a estrutura molecular do 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (**2**), conforme se evidencia nas Figuras 3.2 e 3.3.

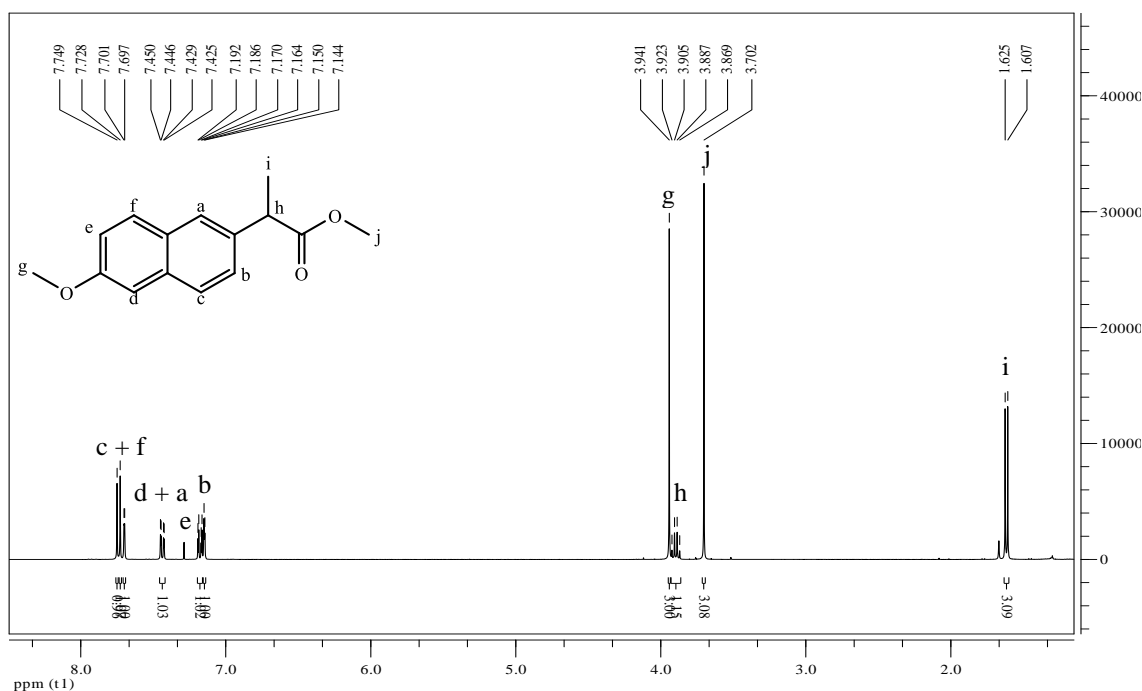


Figura 3.2: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (**2**).

No espectro de  $^1\text{H}$ -RMN observou-se a presença de um singlete com um desvio químico de 3,70 ppm correspondente ao sinal produzido pelos prótons do grupo metilo **j** introduzido. Este sinal apresentou um maior desvio químico do que os prótons do grupo metilo **i** por estarem mais desprotegidos, devido à ligação direta a um átomo de oxigénio. Os restantes sinais coincidem com os correspondentes da molécula de *S*-Naproxeno.

No espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN observaram-se quinze sinais correspondentes aos quinze carbonos presentes na estrutura do composto **2**. O sinal atribuído ao carbono do grupo metilo **15** apresentou um desvio químico de 52,0 ppm, sendo maior do que o sinal atribuído ao **C**<sub>12</sub>, devido à proximidade do primeiro com o átomo de oxigénio. Os restantes carbonos apresentaram desvios químicos coincidentes com os da molécula de *S*-Naproxeno.



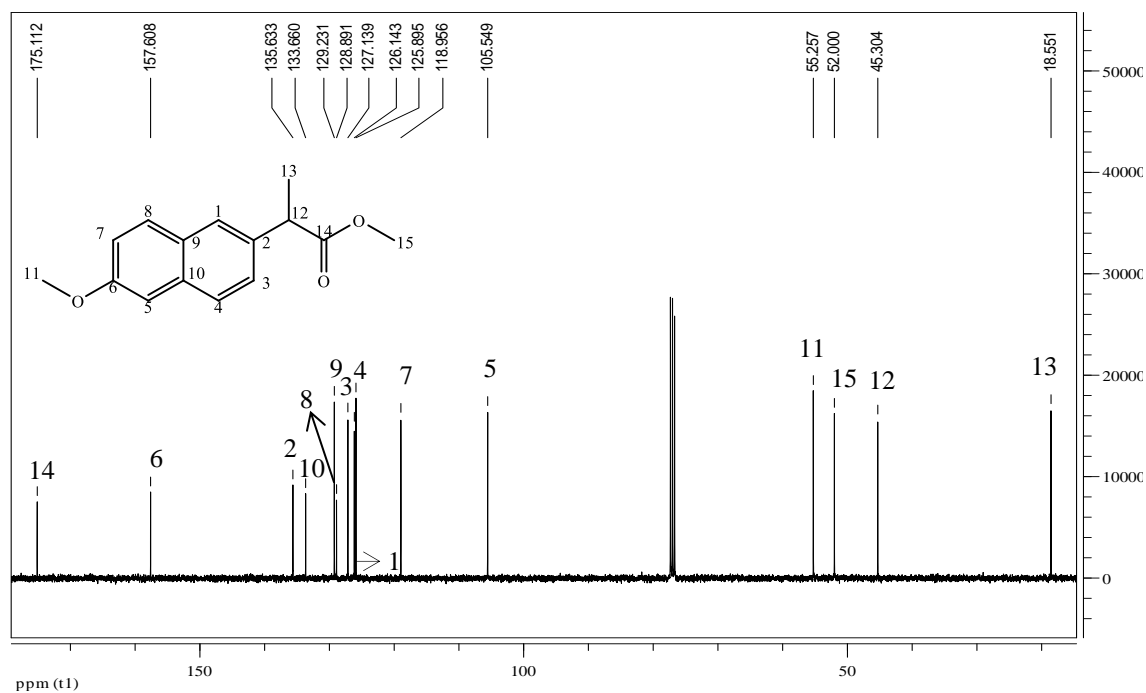


Figura 3.3: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (2).





O cloreto de alumínio anidro (ácido de Lewis neutro) forma um complexo com o cloreto de alcanóilo aceitando um par eletrões de que resulta uma carga positiva no átomo de cloro e uma carga negativa no átomo de alumínio. O átomo de cloro, com eletronegatividade elevada, torna o grupo carbonilo ainda mais deficiente de densidade eletrónica, sujeitando-se mais facilmente ao ataque nucleófilo por parte do anel naftalénico.

Uma vez que o éster metilo do *S*-Naproxeno apresenta um substituinte dador de eletrões e *orto/para* diretor, o grupo metoxi, na posição 6 do anel naftalénico, este vai direcionar a substituição eletrófila do grupo acilo na posição 5 do anel aromático.

### 3.2.1.1 Síntese do 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo

A síntese do 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo foi efetuada por reação do éster metílico do *S*-Naproxeno com o cloreto de palmitóilo. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada fina, usando o sistema de eluente hexano/acetato de etilo 6:1, observando-se tanto a formação de compostos novos, um dos quais em muito maior quantidade, bem como a presença do reagente de partida ( $R_f=0,36$ ). Após o término da reação, a mistura reacional foi submetida a extração líquido-líquido e a cromatografia de adsorção em coluna, de modo a obter o produto puro. Uma vez que o derivado acilado pretendido e o éster metílico apresentaram valores de  $R_f$  próximos, foi necessário fazer repetidas cromatografias de adsorção em coluna para os separar eficazmente.

No final, obtiveram-se cristais amarelados com um rendimento de 48% e  $R_f$  (SE (a)) = 0,29, apresentando dados espetais (espetrometria de massa e espectroscopia de ressonância magnética nuclear) compatíveis com a estrutura esperada (Figuras 3.5 e 3.7).

Os sinais obtidos para o espectro de massa (Figura 3.6) apresentaram-se coerentes com a massa molecular esperada, pois verificou-se que a razão  $m/z$  observada e a esperada eram praticamente coincidentes,  $m/z$  ( $MH^+$ ) = 483,47 (esperado, 483,34);  $m/z$  ( $2MNa^+$ ) = 987,13 (esperado, 987,68)



MJAMR3b\_111031105955 #1-6 RT: 0,01-0,14 AV: 6 NL: 9,62E7  
T: + p ESI Full ms [ 50,00-2000,00]

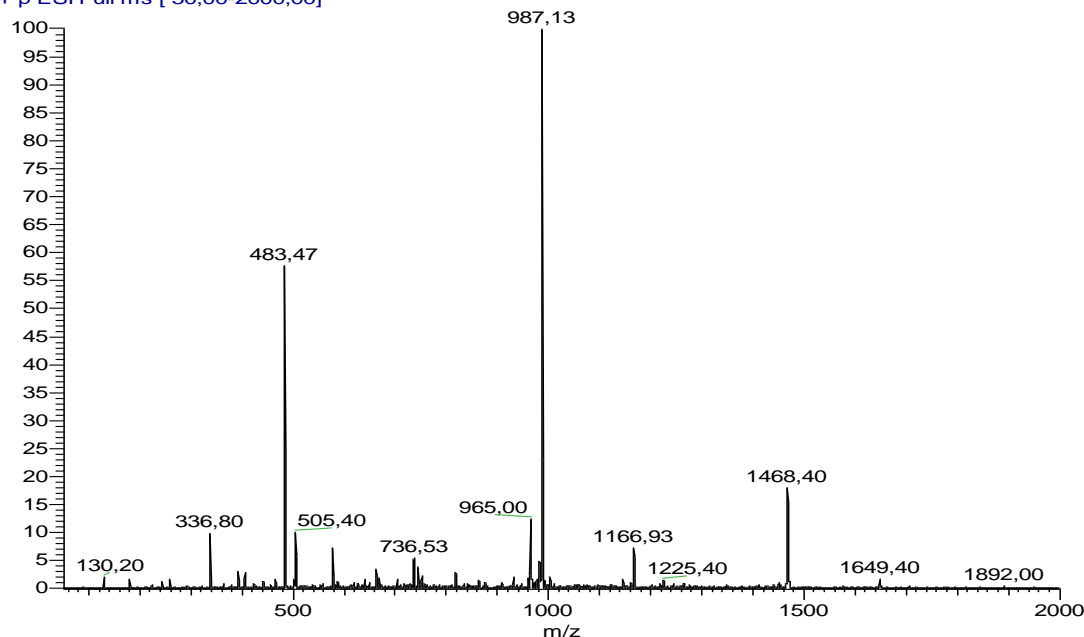


Figura 3.4: Espectro de massa (ESI-MS) do 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 3.5) permitiu confirmar o êxito da introdução da cadeia alifática na estrutura do éster metílico do Naproxeno, uma vez que se registou a presença dos sinais **j** a 2,93 ppm, **x** a 1,29 ppm e **y** a 0,91 ppm, associados aos grupos de protões do grupo carbonilo, do grupo metileno e do grupo metilo da cadeia acíclica, respetivamente. Os protões **Hj** apresentaram maior desvio químico e portanto estão mais desprotegidos, relativamente aos protões **Hx** e **Hy**, devido à proximidade do grupo carbonilo (atraidor de densidade eletrónica). Os sinais associados aos restantes protões do produto 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo apresentaram-se coincidentes com os correspondentes da estrutura precursora **2**.





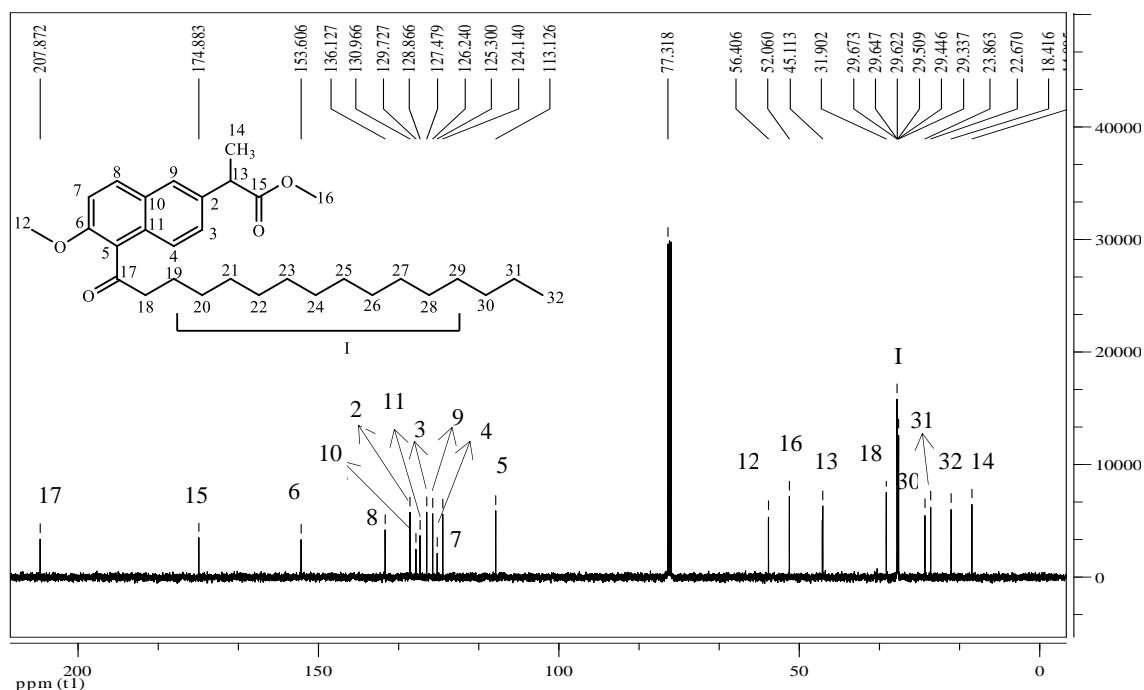


Figura 3.7: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do 2-(5-hexadecanóil-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (4a).

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, ilustrado na Figura 3.7, permitiu confirmar a presença dos sinais correspondentes aos carbonos da cadeia alifática introduzida (**I**, **18**, **30-32**). O sinal atribuído ao carbono do grupo metilo **16** apresentou um desvio químico de 52,1 ppm, sendo maior do que o sinal atribuído ao  $\text{C}_{13}$ , devido à ligação do primeiro ao grupo carboxilato. Todos os sinais relativos aos restantes carbonos (comuns à estrutura precursora **2**) exibiram os desvios químicos esperados.

De forma a aumentar a quantidade de composto 4a disponível para os estudos subsequentes, duplicaram-se as quantidades do éster metílico do *S*-Naproxeno e do cloreto de palmitoílo, seguindo o procedimento atrás descrito. A principal dificuldade centrou-se na purificação do 2-(5-hexadecanóil-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo por cromatografia líquida em coluna, o que provocou um baixo valor de rendimento.





### 3.2.1.2 Síntese do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoato de metilo

A síntese do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoato de metilo foi efetuada por reação do éster metílico do *S*-Naproxeno com o cloreto de miristoílo e decorreu nas mesmas condições experimentais citadas na síntese anterior.

Após o isolamento do composto pretendido e evaporação do eluente no evaporador rotativo, obtiveram-se cristais amarelados com um rendimento de 69% (0,4917 g) e  $R_f$  (SE (a)) = 0,25.

A caracterização deste produto foi feita por espectrometria de massa (Figura 3.8) e ressonância magnética nuclear de próton ( $^1\text{H}$ -RMN) e de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN) (Figuras 3.9 e 3.11), confirmando-se que o produto isolado era o composto pretendido.

Os valores dos sinais obtidos para a espectrometria de massa apresentaram-se coerentes com a massa molecular esperada pois verificou-se que a razão  $m/z$  observada e esperada são praticamente coincidentes,  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ) = 455,43 (esperado, 455,31);  $m/z$  ( $2\text{MNa}^+$ ) = 931,07 (esperado, 931,62).

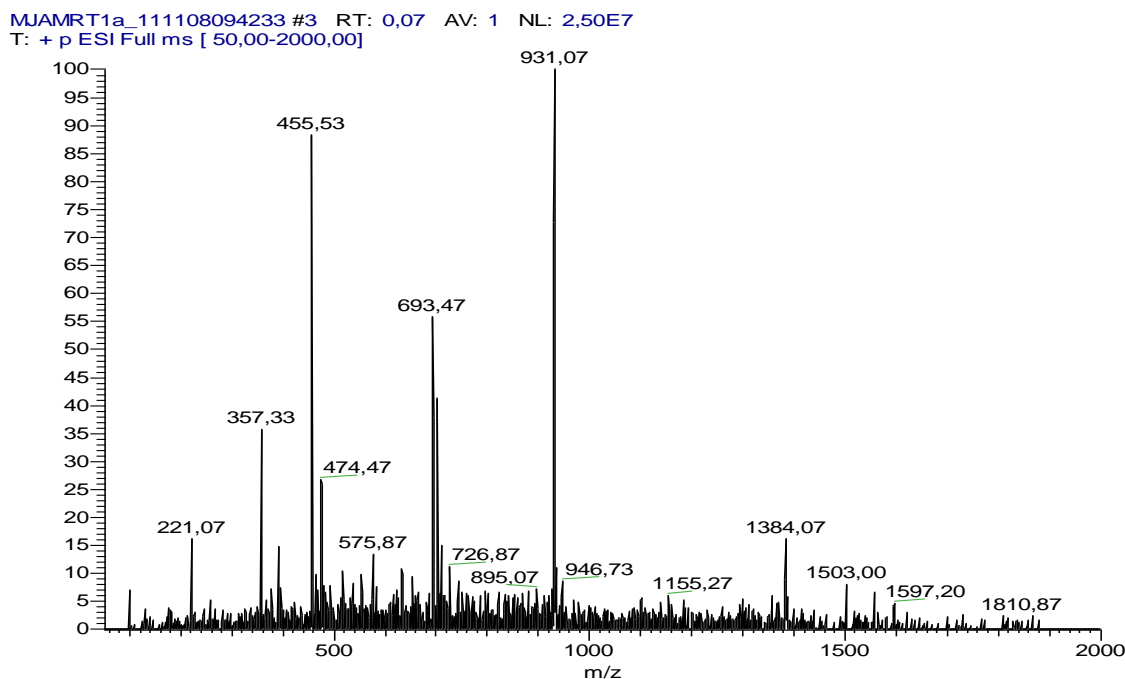


Figura 3.8: Espectro de massa (ESI-MS) do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoato de metilo.



O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 3.9) veio confirmar o constatado, ou seja, apresentou-se totalmente compatível com a estrutura do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoato de metilo. Assim, confirmou-se a presença dos sinais correspondentes aos prótons da cadeia alifática introduzida (**x**, **j** e **v**). O sinal **x** é um multipletto, está associado aos grupos metileno e apresentou um desvio químico de 1,29 ppm. Visualizaram-se dois tripletos a 0,91 e 2,94 ppm, correspondentes aos prótons **H<sub>v</sub>** e **H<sub>j</sub>**, respectivamente. O sinal correspondente aos 2 prótons **H<sub>j</sub>** apresentou um desvio químico maior por estes estarem mais desprotegidos que os prótons **H<sub>v</sub>** (devido à proximidade com o grupo carbonilo).

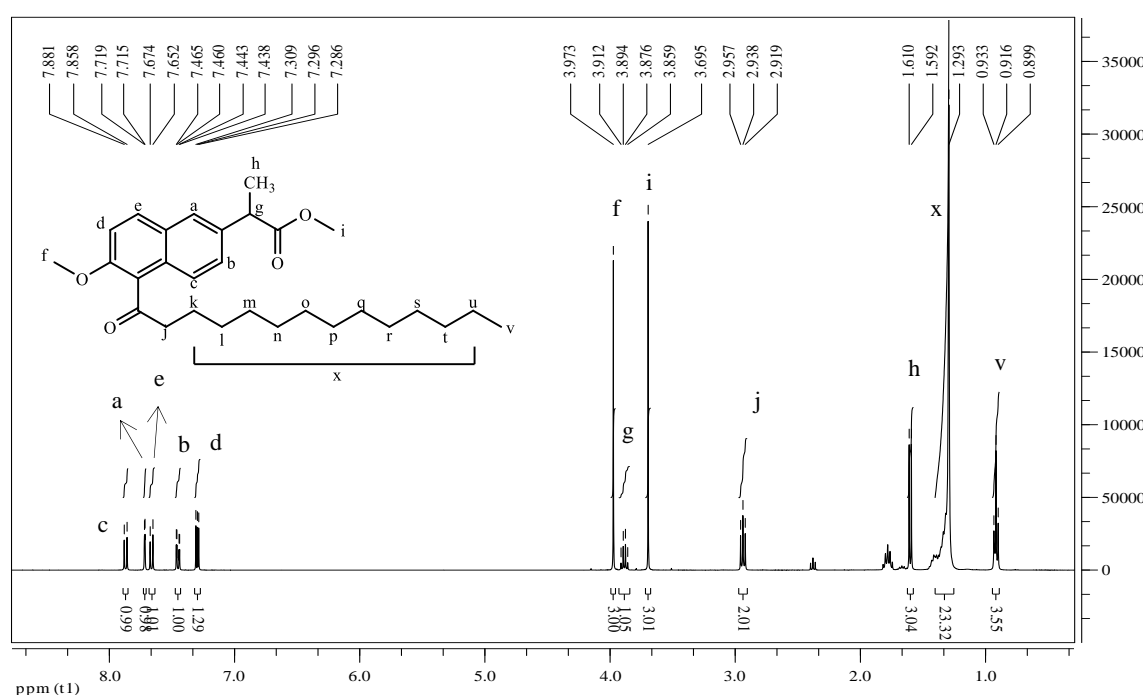


Figura 3.9: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoato de metilo (4b).

Para uma melhor visualização expandiu-se o espectro de  $^1\text{H}$ -RMN no intervalo [0,5-3,0] ppm, como mostra a Figura 3.10.

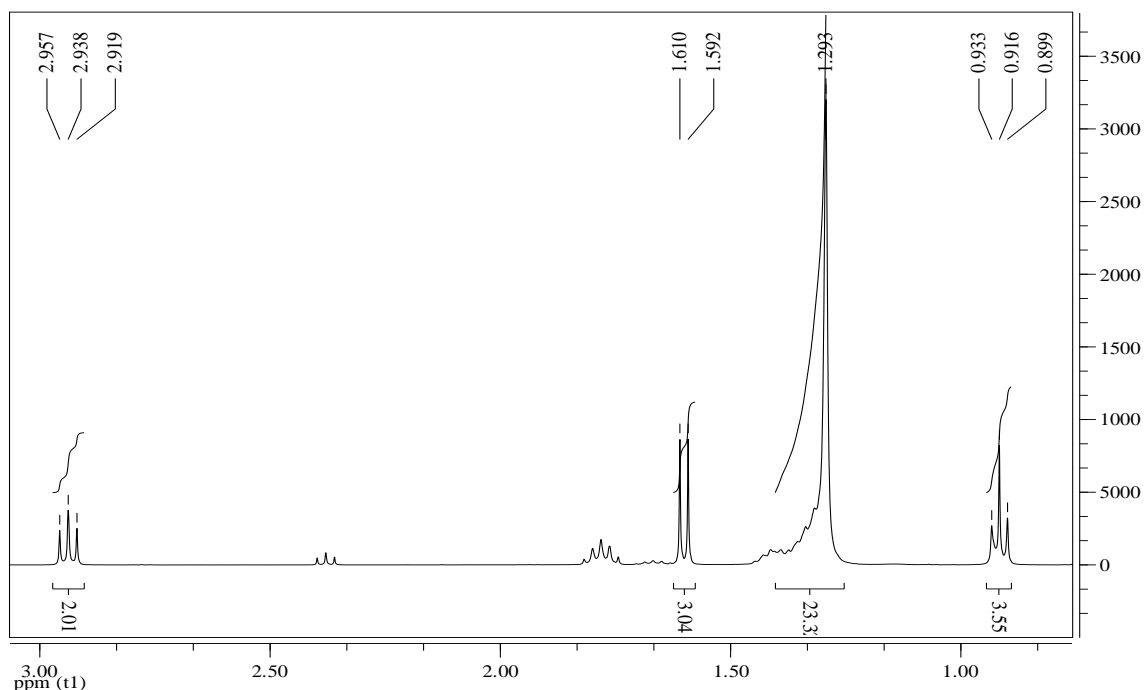


Figura 3.10: Expansão do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoato de metilo.

Também o espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, apresentado na Figura 3.11, se apresentou compatível com a estrutura do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoato de metilo, uma vez que permitiu confirmar a presença dos sinais correspondentes aos carbonos da cadeia alifática **I**, **16**, **7**, **18**, **27-29**. Todos os sinais relativos aos restantes carbonos (comuns à estrutura precursora **2**) exibiram os desvios químicos esperados.

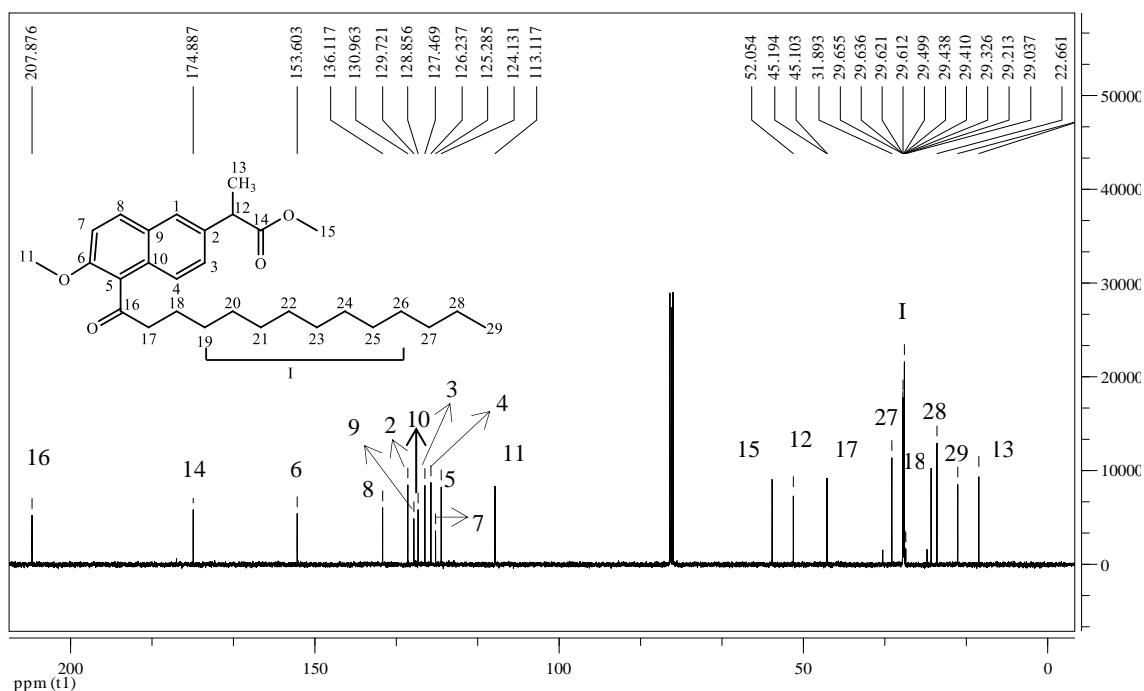


Figura 3.11: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoato de metilo (4b).

### 3.2.1.3 Síntese do 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo

A síntese do 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo foi efetuada por reação do éster metílico do *S*-Naproxeno com o cloreto de lauroílo. A reação realizou-se nas mesmas condições experimentais das sínteses anteriormente referidas.

Após o seu isolamento, obteve-se um óleo amarelado com um rendimento de 36% (0,2677 g) e  $R_f$  (SE (a)) = 0,26.

A caracterização do 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo foi feita por espectrometria de massa (Figura 3.12) e ressonância magnética nuclear de próton ( $^1\text{H}$ -RMN) e de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN) (Figuras 3.13 e 3.15), confirmando-se que o produto isolado era o composto pretendido.

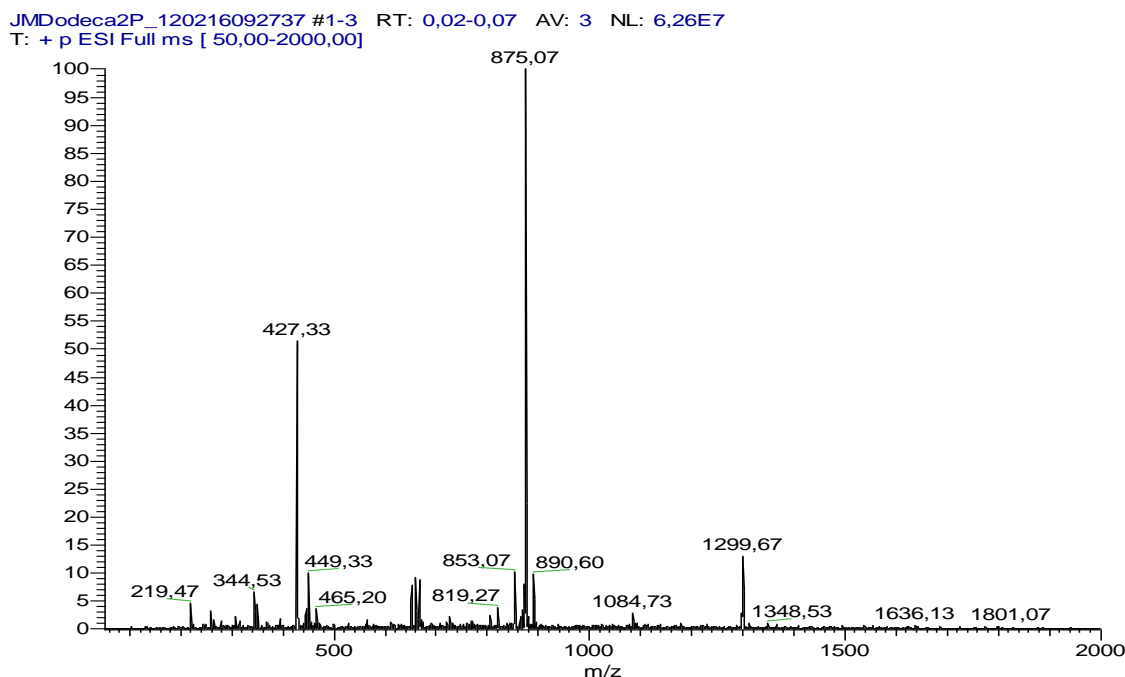


Figura 3.12: Espectro de massa (ESI-MS) do 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.

O espectro de massa reproduzido na Figura 3.12 apresentou a razão  $m/z = 427,33$ , compatível com o íon quasi-molecular,  $\text{MH}^+$ , do 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo ( $m/z$  esperado: 427,28) e um pico maioritário a  $m/z = 875,07$ , compatível com o íon quasi-molecular,  $2\text{MNa}^+$ , do 2-(5-dodecanoíl-6-metoxi-2-naftil)propanoato de metilo ( $m/z$  esperado: 875,56).

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (Figura 3.13) permitiu confirmar o sucesso da reação de acilação de Friedel-Crafts, na medida

em que se verificou o aparecimento dos sinais correspondentes aos prótons da cadeia carbonada introduzida, **x** a 1,28 ppm, **j** a 2,93 ppm e **t** a 0,90 ppm, associado aos grupos de prótons do grupo metileno, do grupo carbonilo e dos grupos metilo da cadeia acíclica, respetivamente. Os sinais associados aos prótons do anel naftalénico **a-e** e do grupo metoxi, posição **i**, apresentaram desvios e intensidades dentro dos valores esperados.

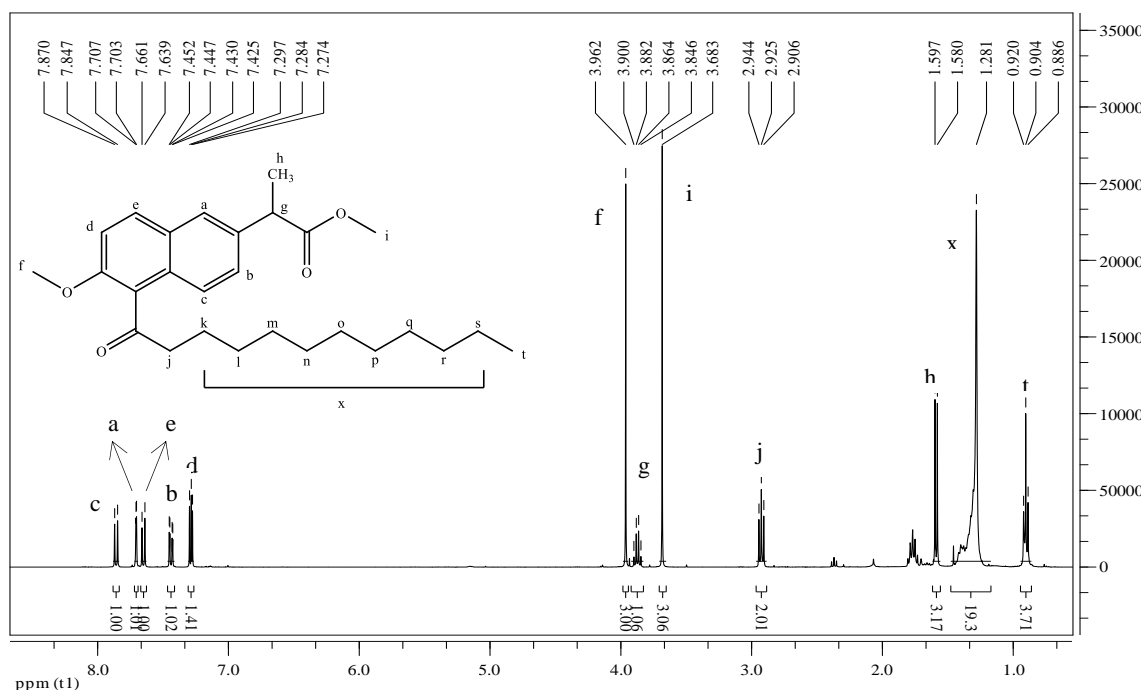


Figura 3.13: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do 2-(5-dodecanol-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (4c).

Para uma melhor visualização expandiu-se o espectro de  $^1\text{H}$ -RMN no intervalo [0,5-3,0] ppm, como mostra a Figura 3.14.

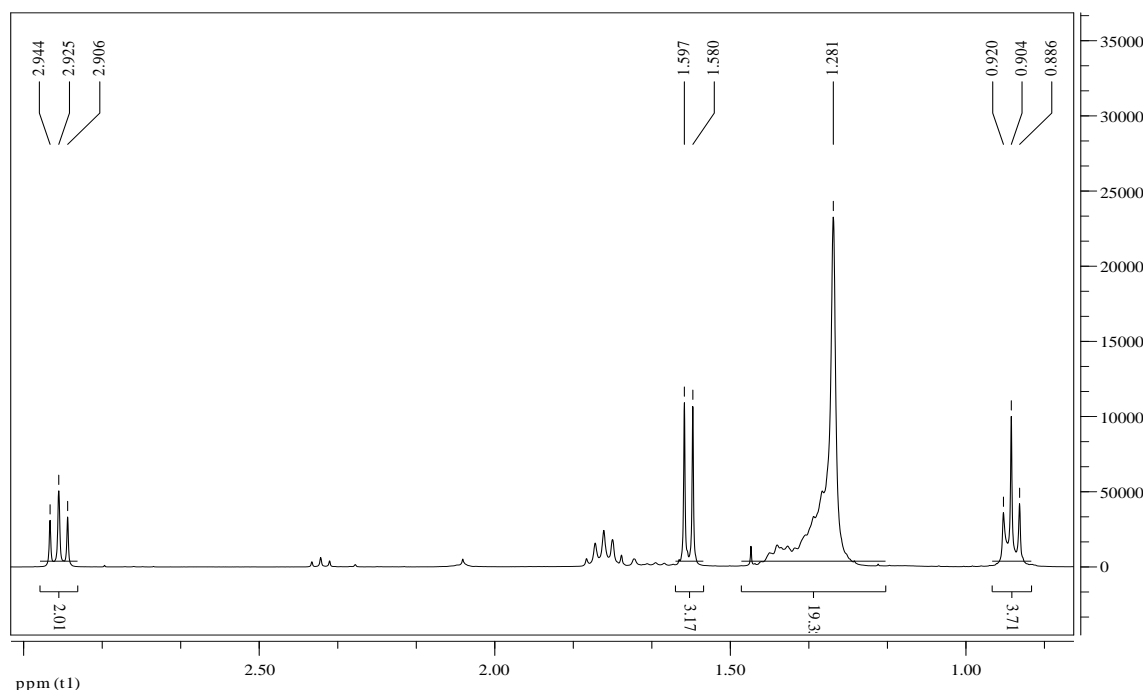


Figura 3.14: Expansão do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) no intervalo [0,5-3,0] ppm do 2-(5-dodecanoil-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.

O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Figura 3.15) concordou com as restantes análises estruturais, na medida em que nele também se registou a presença dos sinais correspondentes aos carbonos da cadeia alifática introduzida, **C**<sub>16</sub>-**C**<sub>27</sub>. Todos os sinais relativos aos restantes carbonos (comuns à estrutura precursora 4a) exibiram os desvios químicos esperados.

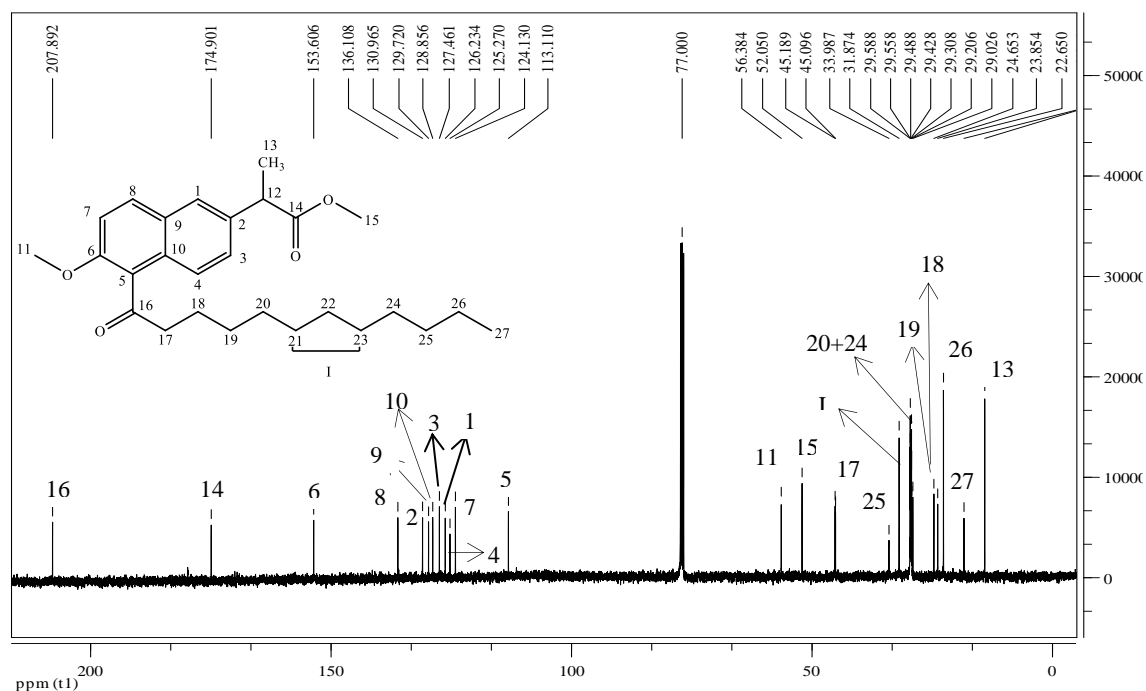


Figura 3.15: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do 2-(5-dodecanoil-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (4c).



### 3.2.1.4 Síntese do 2-(5-decanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo

A síntese do 2-(5-decanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo foi efetuada por reação do éster metílico do *S*-Naproxeno com o cloreto de decanoílo. A reação realizou-se nas mesmas condições experimentais das sínteses anteriormente referidas.

Após o isolamento do composto pretendido, obteve-se um óleo amarelado com um rendimento de 45% (0,3569 g) e  $R_f$  (SE (a)) = 0,24.

A caracterização do 2-(5-decanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo foi feita por espectrometria de massa (Figura 3.16) e ressonância magnética nuclear de próton ( $^1\text{H}$ -RMN) e de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN) (Figuras 3.17 e 3.19), confirmando-se que o produto isolado era o composto pretendido **4d**.

Assim, os valores dos sinais obtidos para a espectrometria de massa apresentaram-se coerentes com a massa molecular esperada pois verificou-se que a razão  $m/z$  observada e esperada são praticamente coincidentes,  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ) = 399,33 (esperado, 399,25);  $m/z$  ( $2\text{MNa}^+$ ) = 818,87 (esperado, 819,50)

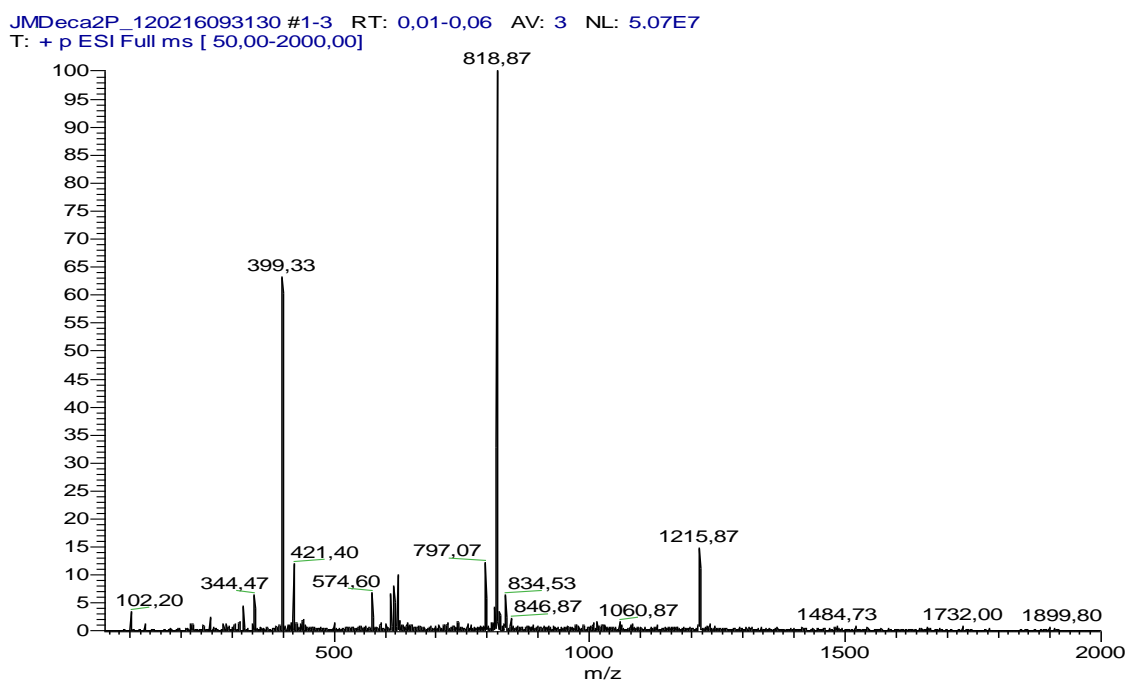


Figura 3.16: Espectro de massa (ESI-MS) do 2-(5-decanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.

Através do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 3.17), observou-se a presença dos sinais correspondentes aos prótons da cadeia alifática introduzida, **I** a 3,68 ppm, **x** a 1,28 ppm e **r** a 0,90 ppm, associados ao grupo de prótons do grupo carbonilo, dos grupos metileno e do grupo

metilo da cadeia acídica, respetivamente. Os sinais associados aos protões do anel naftalénico e do grupo metoxi **i** apresentaram desvios e intensidades dentro dos valores esperados.

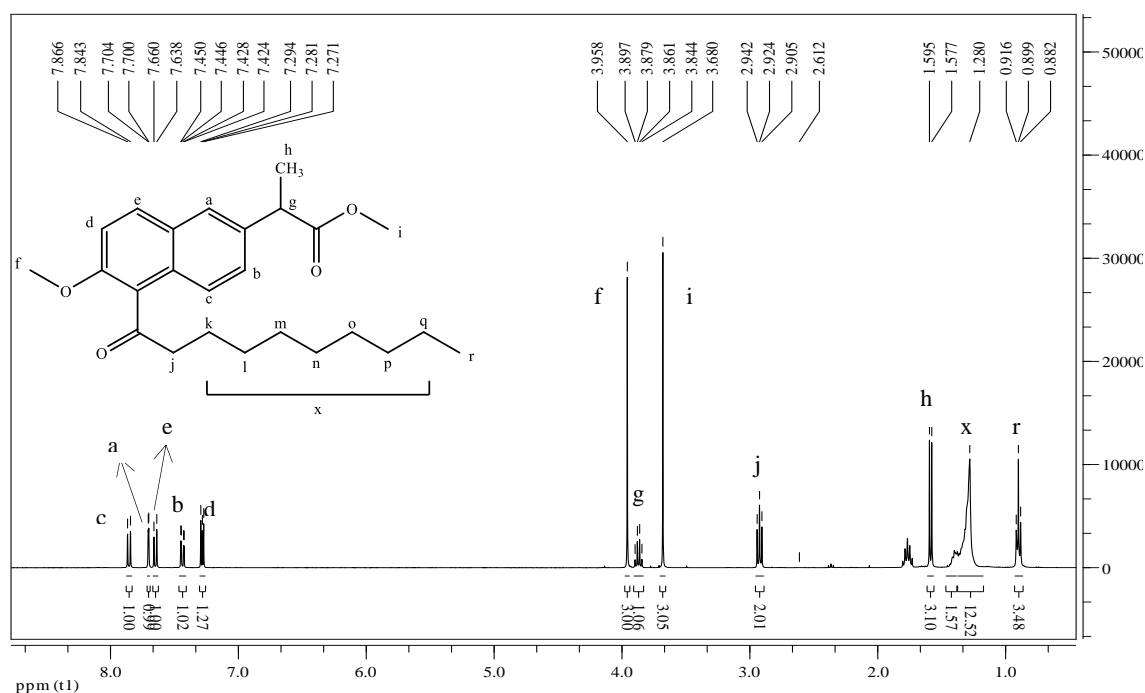


Figura 3.17: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do 2-(5-decanoil-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (4d).

Para uma melhor visualização expandiu-se o espectro de  $^1\text{H}$ -RMN no intervalo [0,5-3,0] ppm, como mostra a Figura 3.18.

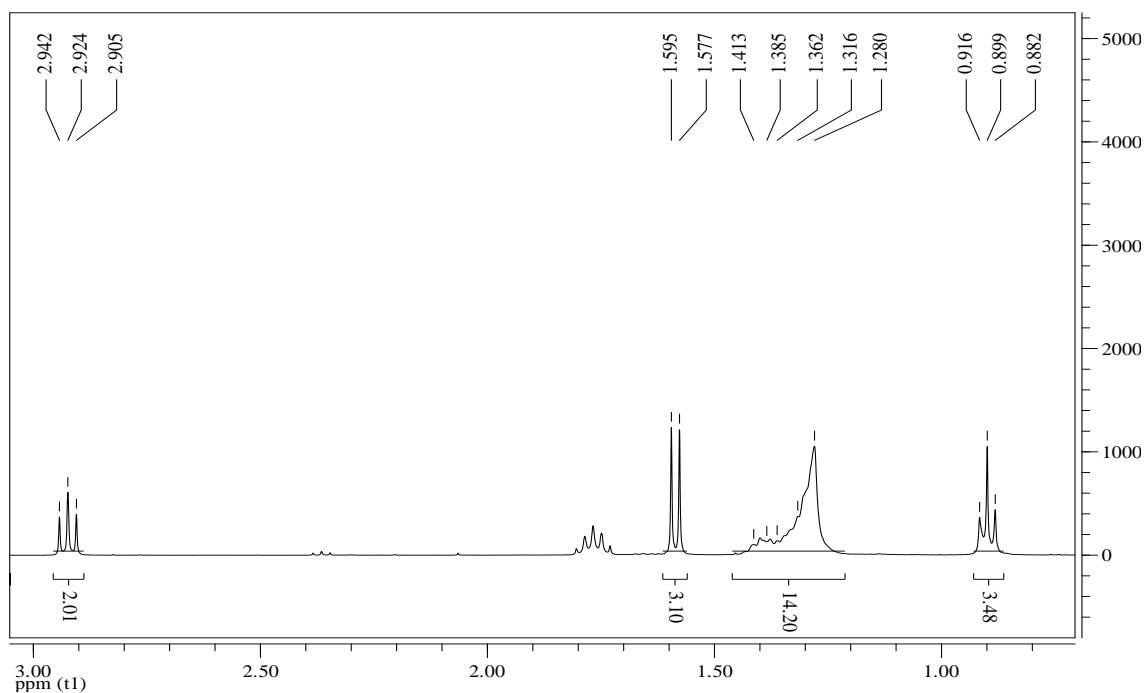


Figura 3.18: Expansão do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) no intervalo [0,5-3,0] ppm do 2-(5-decanoil-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.



O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do 2-(5-decanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, ilustrado na Figura 3.19, permitiu confirmar a introdução da cadeia carbonada no anel do Naproxeno, observando-se a presença dos picos correspondentes nas posições  $\text{C}_{16}$ - $\text{C}_{25}$ . Todos os sinais relativos aos restantes carbonos (comuns à estrutura precursora 2) exibiram os desvios químicos esperados.

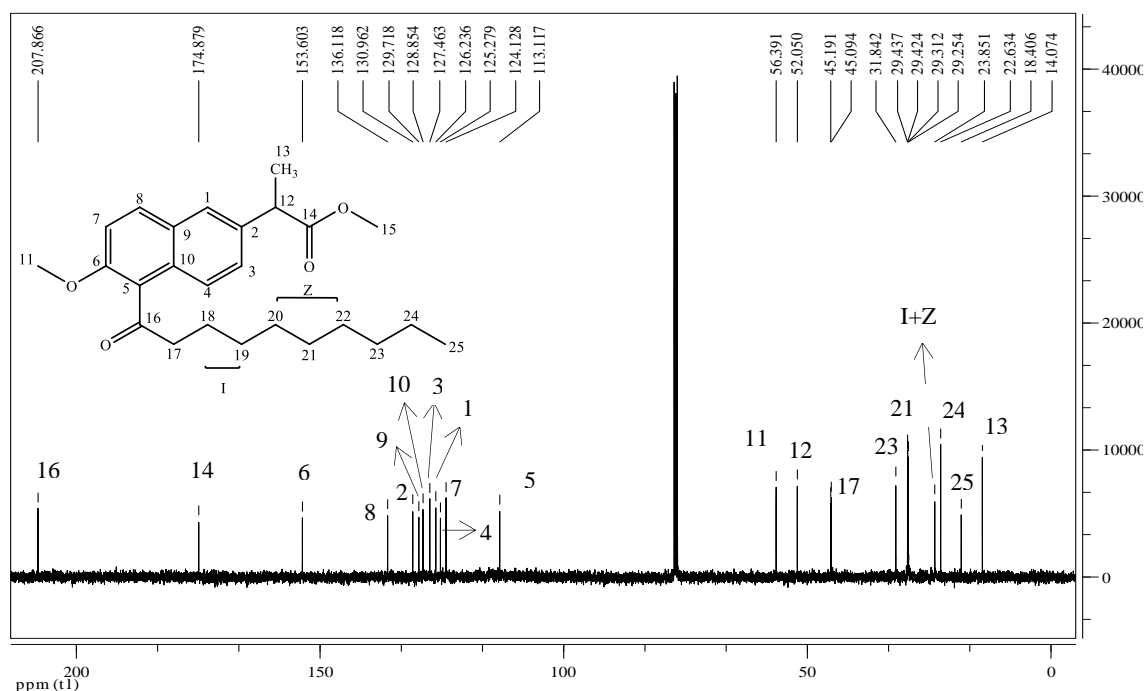


Figura 3.19: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do 2-(5-decanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo (4d).

### 3.2.1.5 Síntese do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoato de metilo

A síntese do 2-(6-metoxi-2-naftil-5-octanoíl)propanoato de metilo foi efetuada por reação do éster metílico do *S*-Naproxeno com o cloreto de octanoílo. A reação realizou-se nas mesmas condições experimentais das sínteses anteriormente referidas. Após o seu isolamento obteve-se um óleo amarelado com um rendimento de 49% (0,3596 g) e  $R_f$  (SE (a)) = 0,24.

A caracterização do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoato de metilo foi feita por espectrometria de massa (Figura 3.20) e ressonância magnética nuclear de próton ( $^1\text{H}$ -RMN) e de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN) (Figuras 3.21 e 3.23), confirmando-se que o produto isolado era o composto pretendido.

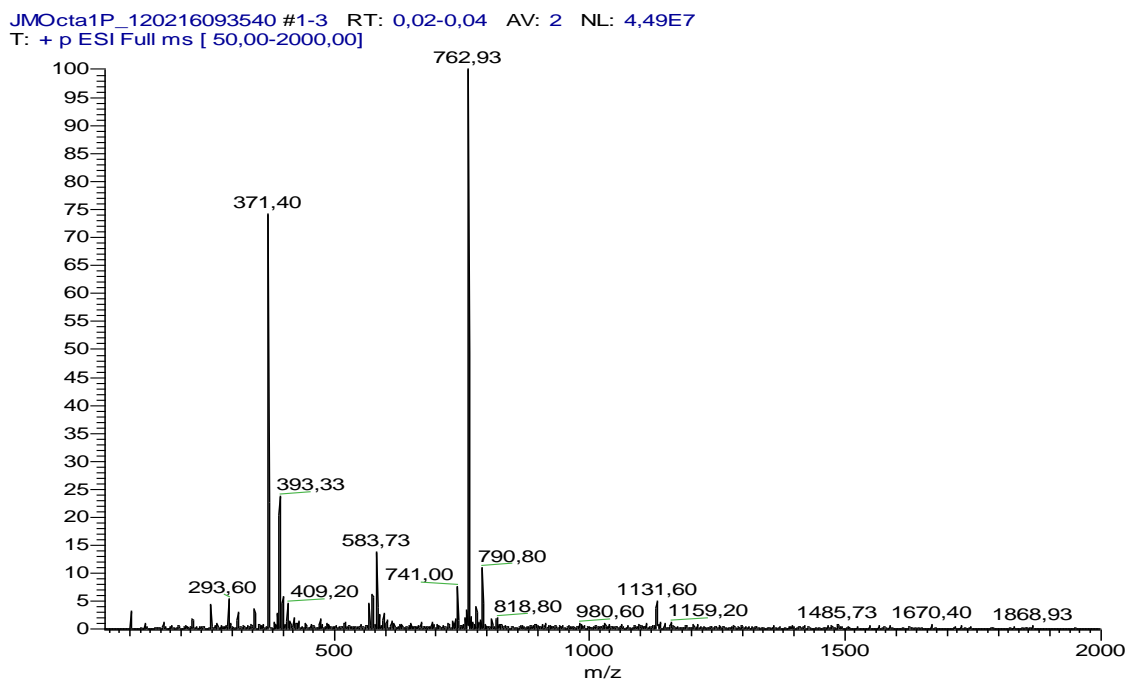


Figura 3.20: Espectro de massa (ESI-MS) do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoato de metilo.

Os valores dos sinais obtidos pela espectrometria de massa apresentaram-se coerentes com a massa molecular esperada, uma vez que se verificou que a razão  $m/z$  observada e esperada são praticamente coincidentes,  $m/z$  ( $MH^+$ ) = 371,40 (esperado, 371,21);  $m/z$  ( $2MNa^+$ ) = 762,93 (esperado, 763,42);  $m/z$  ( $MNa^+$ ) = 393,33 (esperado, 393,21)

O espectro de  $^1H$ -RMN do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoato de metilo (Figura 3.21) veio confirmar o constatado perante os espectros anteriores, isto é, apresentou-se totalmente compatível com a estrutura do produto esperado **4e**. Deste modo, foi possível confirmar a presença dos sinais correspondentes aos prótons da cadeia alifática introduzida, **x** a 1,31 ppm, **j** a 2,93 ppm e **s** a 0,90 ppm. Tal como já tinha sido registado anteriormente para os compostos análogos **4a** - **4d**, os sinais dos restantes prótons - comuns ao precursor **2** - apresentaram-se com desvios químicos e intensidades dentro dos valores esperados.



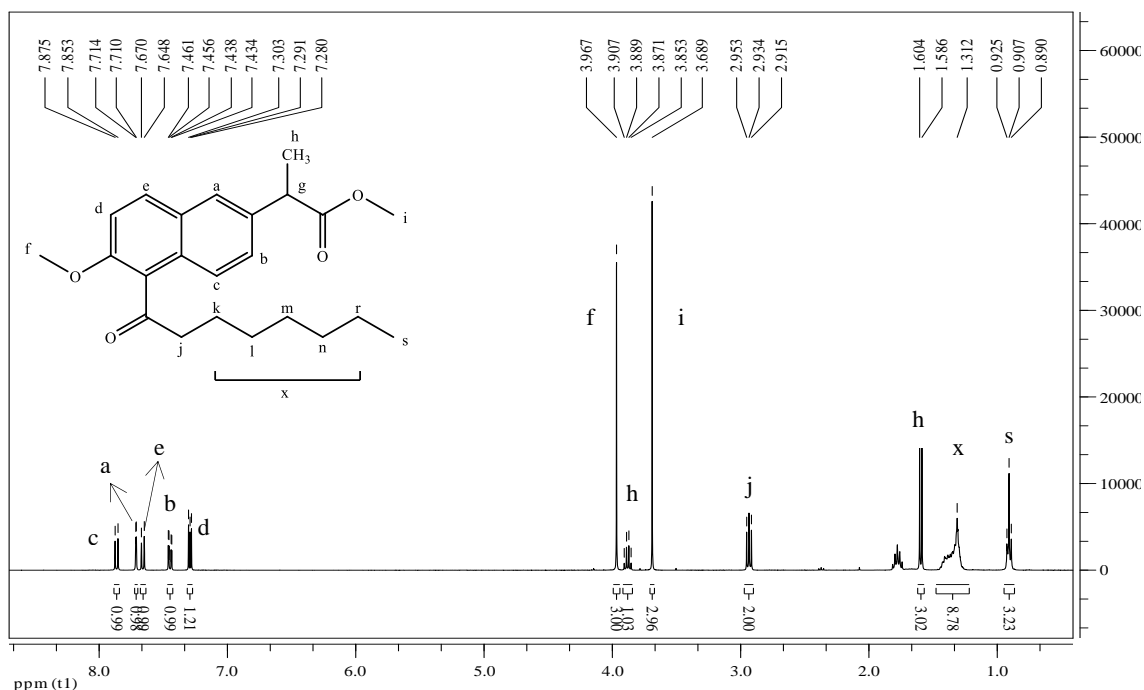


Figura 3.21: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanóil)propanoato de metilo (4e).

Para uma melhor visualização expandiu-se o espectro de  $^1\text{H}$ -RMN no intervalo [0,5-3,0] ppm, como mostra a Figura 3.22.

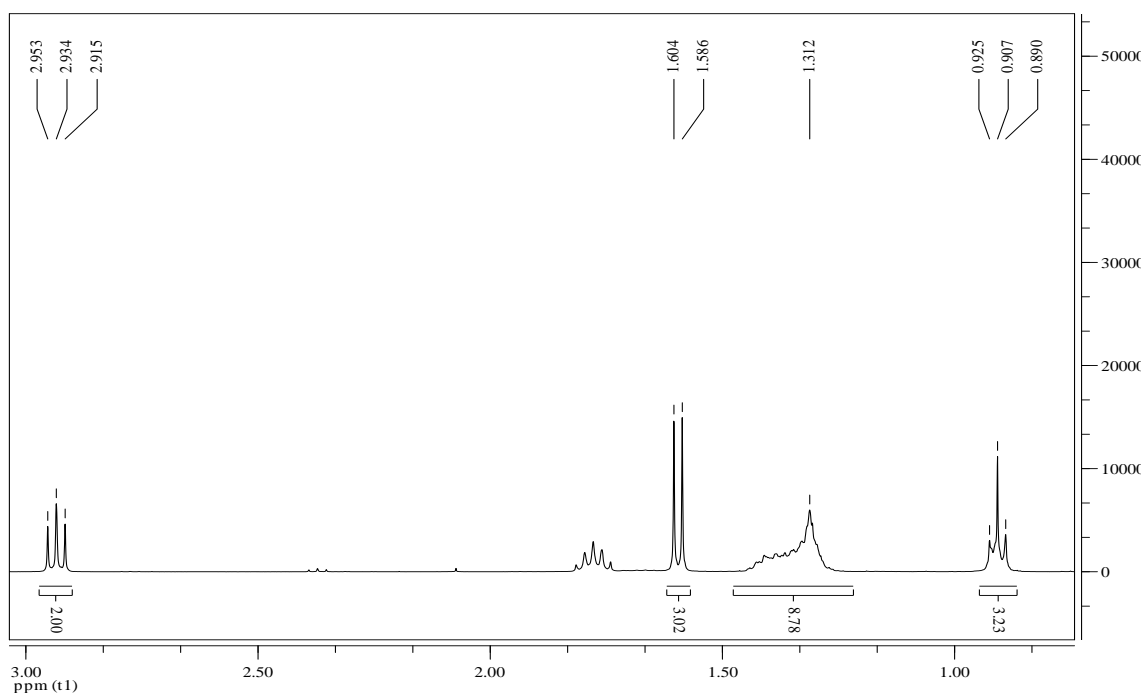


Figura 3.22: Expansão do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) no intervalo [0,5-3,0] ppm do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanóil)propanoato de metilo.

Relativamente ao espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, apresentado na Figura 3.23, apresentou-se concordante com a estrutura **4e**, sendo importante referir que os sinais associados aos carbonos da cadeia carbonada introduzida **C<sub>16</sub>-C<sub>23</sub>** e todos os restantes carbonos associados ao precursor **2** exibiram os desvios químicos esperados.

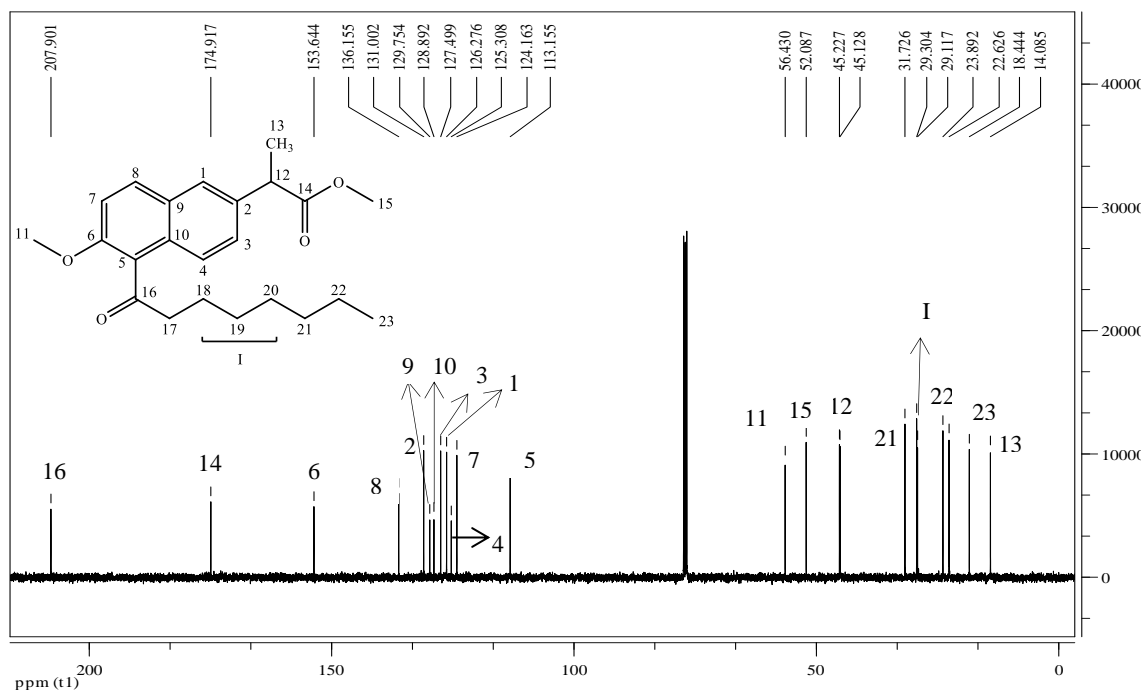


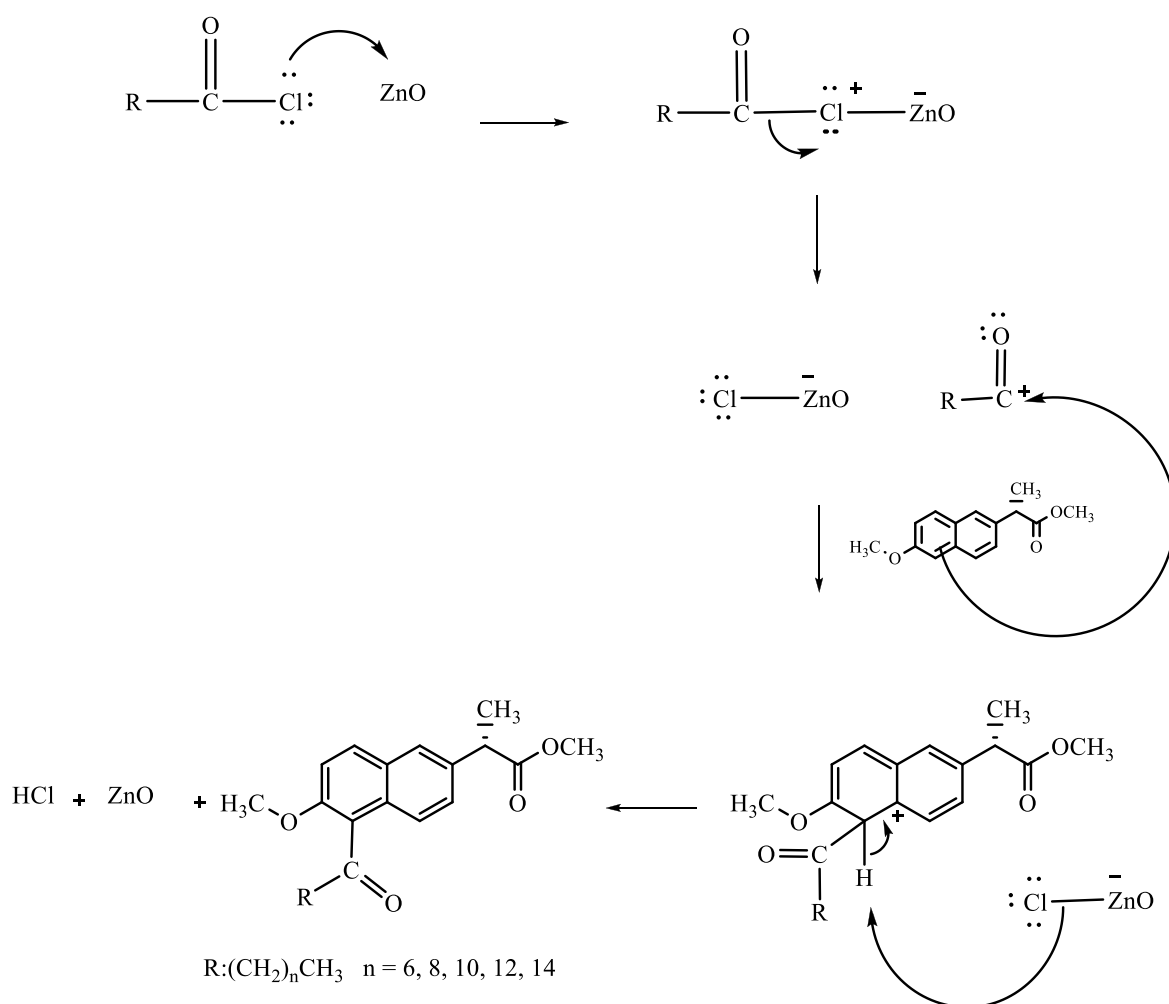
Figura 3.23: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoato de metilo (**4e**).



### 3.2.2 Síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando ZnO como catalisador

O cloreto de alumínio anidro é considerado um catalisador que pode causar problemas ambientais graves durante a purificação e é muito difícil de ser reutilizado. Desta forma, procurou-se substituir este catalisador por outros com menos problemas ambientais.

Segundo *Mona Hosseini Sarvari et al.* o catalisador óxido de zinco promove uma eficiente acilação de Friedel-Crafts de compostos aromáticos ativados e não ativados com cloretos de acilo, originando rendimentos elevados à temperatura ambiente. <sup>[56]</sup> Assim, repetiu-se a síntese dos ésteres atrás descritos, utilizando ZnO como catalisador.



Esquema 3.2: Mecanismo de síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando ZnO como catalisador.

O procedimento de síntese efetuado foi o mesmo para a introdução dos cinco cloretos de ácido de tamanhos diferentes.

A reação de síntese para cada derivado realizou-se durante 5 horas, à temperatura ambiente, e em agitação constante. O decurso de cada reação foi acompanhado por cromatografia em camada fina, tendo-se verificado a formação do composto pretendido, de compostos secundários e a presença do reagente de partida. Procedeu-se à purificação do composto pretendido, inicialmente por extração líquido-líquido e, posteriormente, por cromatografia de adsorção em coluna. Na cromatografia de adsorção em coluna, utilizou-se o sistema de eluente hexano/acetato de etilo 6:1.

De seguida são apresentados os resultados de cada derivado acilado sintetizado,

Tabela 3.1: Resultados experimentais das reações de acilação com cloretos de ácidos diferentes.

Reação	Derivado do Naproxeno	Cloreto de ácido	Massa obtida/g	R <sub>f</sub> (SE)	Aspetto do produto	Rendimento (%)
<b>JM16</b>	4a	Cloreto de palmitoílo	0,0898	0,26 (a)	Cristais amarelados	19
<b>JM14</b>	4b	Cloreto de miristoílo	0,1299	0,23 (a)	Cristais amarelados	29
<b>JM12</b>	4c	Cloreto de lauroílo	0,2007	0,24 (a)	Óleo amarelo	25
<b>JM10</b>	4d	Cloreto de decanoílo	0,1134	0,24 (a)	Óleo amarelo	28
<b>JM8</b>	4e	Cloreto de octanoílo	0,1318	0,21 (a)	Óleo amarelo	37

Os valores de rendimento desta reação de síntese foram mais baixos, comparados com os valores de rendimento da reação de síntese anterior, que utilizou cloreto de alumínio anidro como catalisador. Verificou-se que os derivados acilados do *S*-Naproxeno com cadeias carbonadas mais pequenas apresentaram maior valor de rendimento. Isto pode dever-se ao fato da estrutura dos derivados acilados do *S*-Naproxeno ser mais estável com cadeias carbonadas de menor tamanho.

Um aspeto também importante é o catalisador utilizado, o óxido de zinco. Na sua utilização este catalisador gera menos produtos tóxicos e corrosivos, logo é mais limpo. A reação de síntese é simples, de fácil realização, não precisa de arrefecimento em banho de gelo, apenas de agitação. Já a reação de síntese que usou cloreto de alumínio anidro como catalisador necessita de baixas temperaturas e de atmosfera de argon, tornando-a mais dispendiosa e de realização experimental mais complicada.



Em suma, esta reação de síntese, apesar de apresentar uma eficiência experimental menor, é mais fácil de executar, menos morosa e mais limpa.

A caracterização de cada derivado acilado do *S*-Naproxeno foi feita por espectrometria de massa e ressonância magnética nuclear de próton ( $^1\text{H}$ -RMN) e de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN), confirmando-se que o produto isolado era o composto pretendido.

Como os derivados acilados sintetizados foram os mesmos que os sintetizados no método de síntese em que se utilizou o cloreto de alumínio, não foram apresentados os espectros relativos à sua caracterização, uma vez que já foram descritos.







adsorção em coluna. Nas cromatografia de adsorção em coluna, utilizou-se o sistema de eluente hexano/acetato de etilo 6:1.

Na tabela seguinte são apresentados os resultados de cada derivado acilado sintetizado,

Tabela 3.2: Resultados experimentais das reações de acilação utilizando  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  como catalisador.

Reação	Derivado do Naproxeno	Cloreto de ácido	Massa obtida/g	Rf (SE)	Aspetto do produto	Rendimento (%)
<b>JR16</b>	4a	Cloreto de palmitoílo	0,1573	0,27 (a)	Cristais amarelados	33
<b>JR14</b>	4b	Cloreto de miristoílo	0,2300	0,25 (a)	Cristais amarelados	51
<b>JR12</b>	4c	Cloreto de lauroílo	0,0872	0,25 (a)	Óleo amarelo	20
<b>JR10</b>	4d	Cloreto de decanoílo	0,1081	0,24 (a)	Óleo amarelo	27
<b>JR8</b>	4e	Cloreto de octanoílo	0,0655	0,24 (a)	Óleo amarelo	18

Nesta reação de síntese os valores de rendimento também foram mais baixos que na reação de síntese em que se utilizou cloreto de alumínio anidro como catalisador. Verificou-se que os derivados acilados do Naproxeno com cadeias acílicas mais pequenas apresentaram menor valor de rendimento. As sínteses com óxido de zinco e com triflato de cobre II, como catalisadores, apresentaram rendimentos muito próximos.

O trifluorometanossulfonato de cobre II é conhecido por ser reutilizado após a reação, tornando-o assim num catalisador económico.

A reação de síntese é simples, de fácil realização, não precisa de arrefecimento em banho de gelo, apenas de agitação, tal como a reação de síntese que utilizou óxido de zinco como catalisador, logo são reações de síntese economicamente mais favoráveis apesar de a eficiência ser menor.

Em suma, apesar dos dois catalisadores alternativos ao cloreto de alumínio serem menos prejudiciais em termos ambientais, a escolha do melhor catalisador para a síntese de derivados acilados do *S*-Naproxeno incidiu na preferência do tamanho da cadeia alifática, na escala de síntese pretendida e do financiamento disponível.

A caracterização de cada derivado acilado do *S*-Naproxeno foi feita por espetrometria de massa e ressonância magnética nuclear de protão ( $^1\text{H}$ -RMN) e de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN).

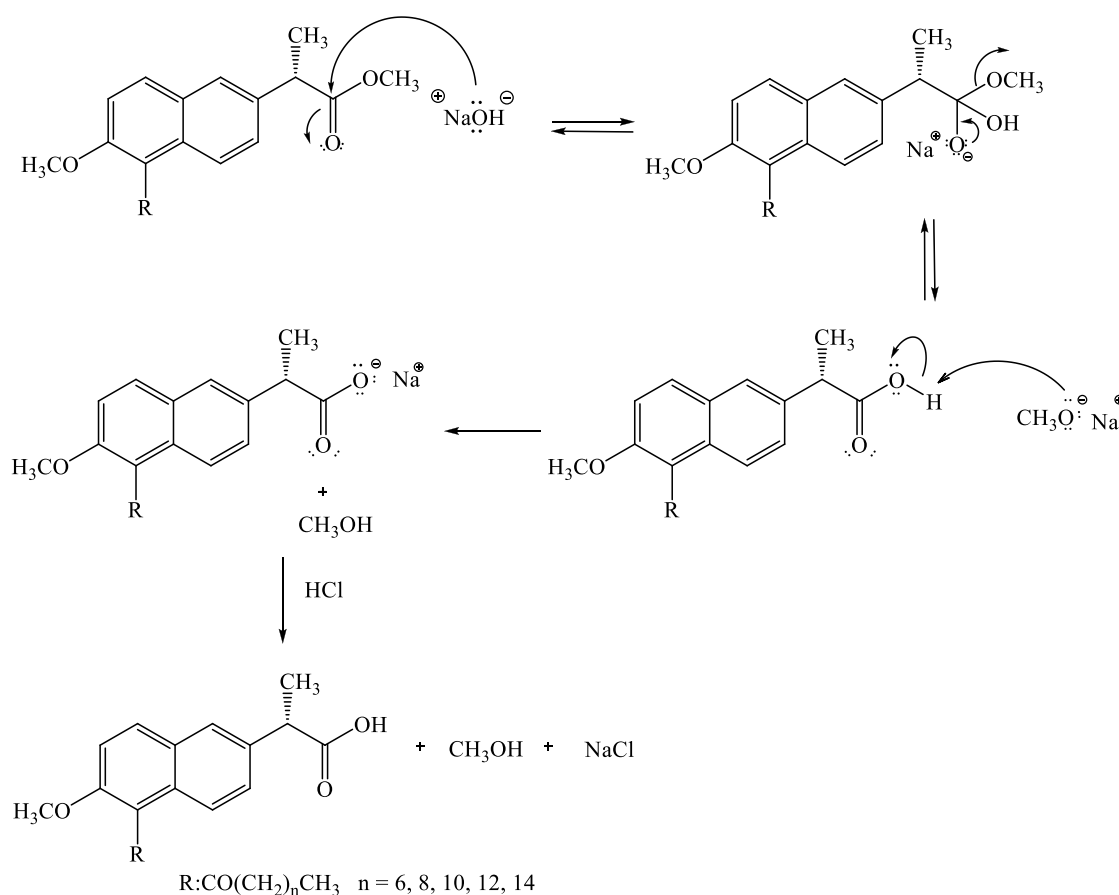


### 3.3 Reação de saponificação seguida de protonação de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo

#### 3.3.1 Considerações gerais

O último passo reacional, de acordo com o plano delineado de antemão, correspondeu à saponificação seguida de protonação dos derivados acilados do *S*-Naproxeno sob a forma de ésteres metílicos, sintetizados anteriormente.

A reação de saponificação seguida de protonação visou desproteger os derivados acilados sob a forma de éster metílico, transformando-os nos respectivos ácidos carboxílicos. Esta desproteção segue um mecanismo com várias etapas, conforme se apresenta no seguinte esquema (Esquema 3.4):



Esquema 3.4: Mecanismo da reação de saponificação seguida de protonação de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo.

### 3.3.2 Reação de saponificação seguida de protonação do 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo

Após a confirmação da composição estrutural do produto pretendido (secção 3.2), procedeu-se à reação de saponificação com uma quantidade equimolar de hidróxido de sódio. A reação decorreu sob refluxo, durante 29 horas. A razão pela qual se optou pelo prolongamento da reação nas condições referidas, foi a obtenção do respectivo sal sem que fosse necessário adicionar um excesso de hidróxido de sódio, que poderia ser difícil de separar do sal pretendido. Contudo, após esse período de tempo, o éster ainda não se tinha convertido totalmente no respectivo sal, tendo sido necessário adicionar o dobro da quantidade equimolar de hidróxido de sódio à mistura reacional. De seguida, adicionou-se a quantidade estequiométrica de solução padrão de HCl e isolou-se o produto obtido, procedendo-se a uma filtração por vácuo. Obteve-se um sólido branco em forma de pó.

O ácido 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico foi caracterizado por espetrometria de massa e por ressonância magnética nuclear de protão ( $^1\text{H}$ -RMN) e de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN) que são de seguida apresentados.

O espectro de massa (Figura 3.24), em modo positivo, apresentou valores coerentes com a massa molecular esperada pois verificou-se que a razão  $m/z$  observada e esperada foram praticamente coincidentes,  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ) = 469,47 (esperado, 469,67);  $m/z$  ( $2\text{MNa}^+$ ) = 959,87 (esperado, 960,34);  $m/z$  ( $3\text{MNa}^+$ ) = 1426,80 (esperado, 1429,01).



JR-JM16AC\_120410104127 #1 RT: 0,00 AV: 1 NL: 7,29E7  
T: + p ESI Full ms [ 50,00-2000,00]

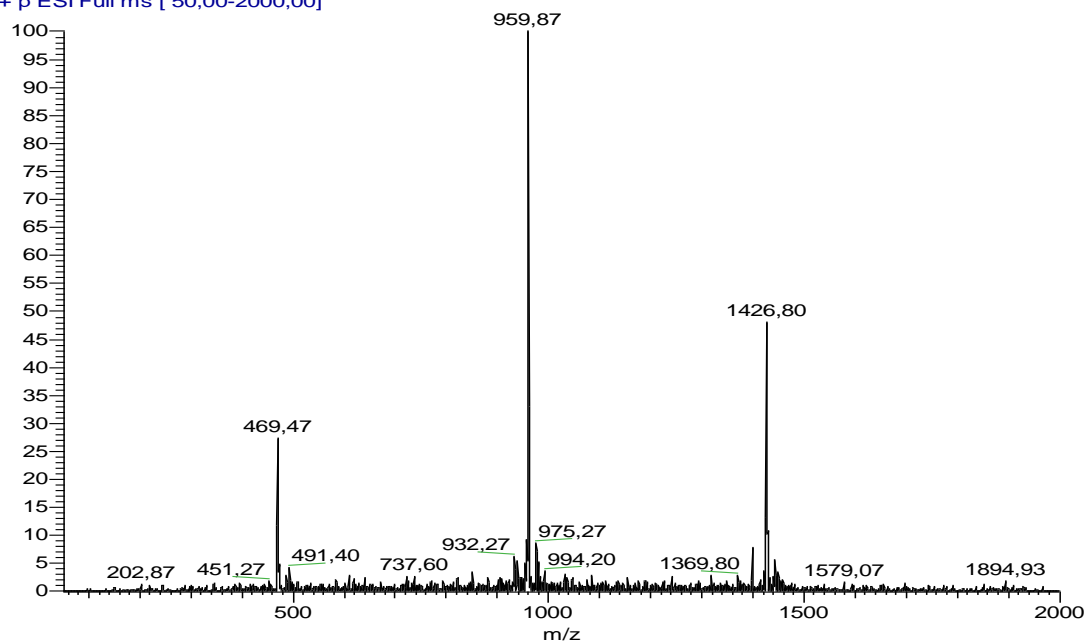


Figura 3.24: Espectro de massa (ESI-MS) do ácido 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do ácido 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico, ilustrado na Figura 3.25, permitiu confirmar o sucesso da desproteção do derivado acilado sob a forma de éster metílico do *S*-Naproxeno, observando-se o desaparecimento do sinal dos prótons do grupo metilo, anteriormente (análogo protegido **4a**) registrado como um singlete a 3,69 ppm. Não foi observado o surgimento do sinal associado ao próton do grupo carboxilo, resultante da desproteção.

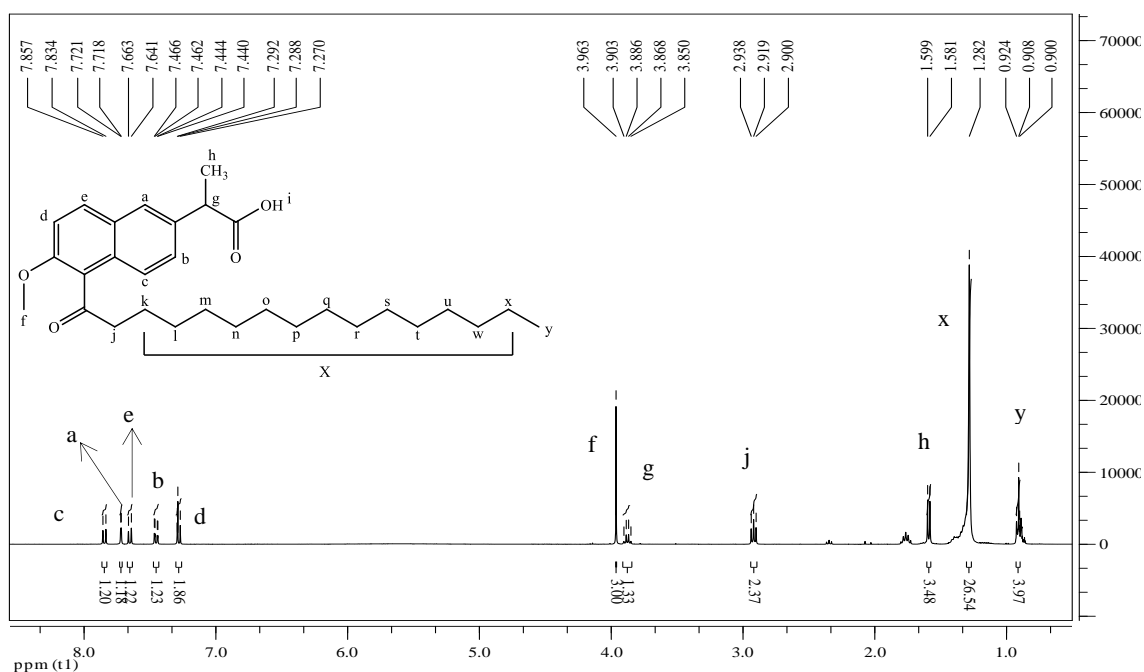


Figura 3.25: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do ácido 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico.

A análise do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN corrobora a anterior, na medida em que também se observa a ausência do sinal correspondente ao carbono do grupo metilo constituinte do grupo de proteção (carbono **15** do análogo protegido **4a**, Figura 3.7). No espectro anterior não foi observado o surgimento do sinal associado ao próton do grupo carboxilo, resultante da desproteção, porém o carbono do ácido carboxilo formado apresentou um desvio de 179,7 ppm, face ao desvio obtido no seu análogo protegido **4a** de 174,9 ppm, o que veio mais uma vez confirmar o sucesso da desproteção. Os restantes sinais apresentaram os desvios químicos esperados.

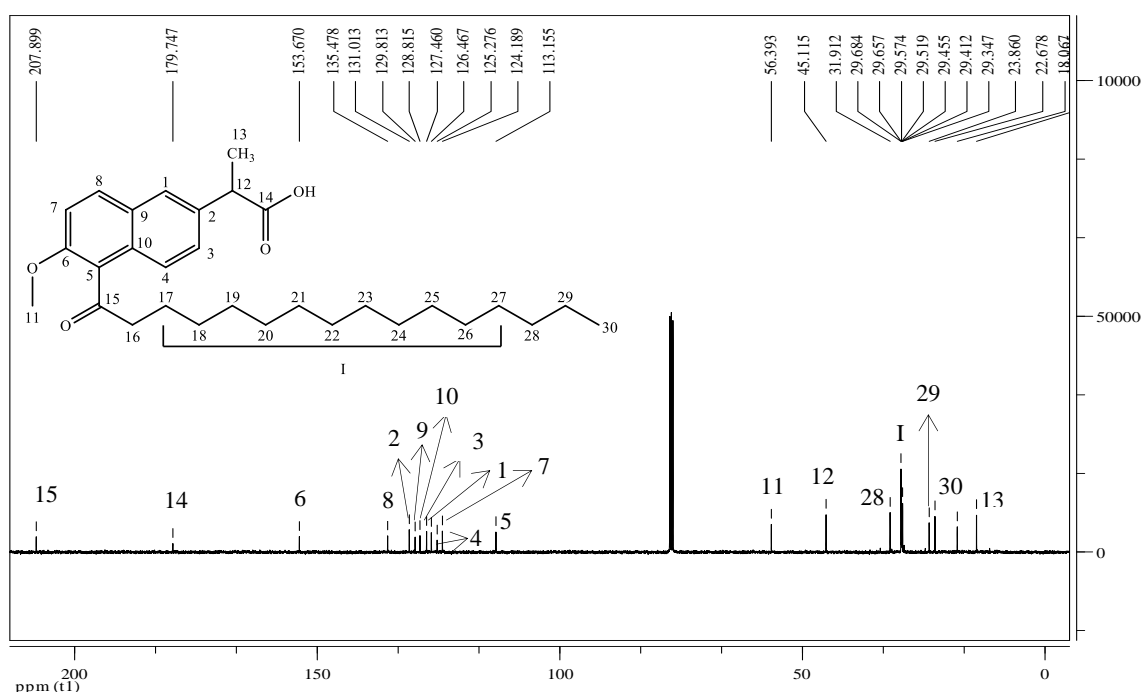


Figura 3.26: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do ácido 2-(5-hexadecanoil-6-metoxinaft-2-il)propanoico.

### 3.3.3 Reação de saponificação seguida de protonação do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoil)propanoato de metilo

A reação de saponificação e de protonação do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoil)propanoato de metilo decorreu sob refluxo, durante 19 horas. Para que o composto fosse totalmente convertido no respetivo sal de sódio foi necessário adicionar o dobro da quantidade equimolar de hidróxido de sódio à mistura reacional. De seguida adicionou-se a quantidade estequiométrica de solução padrão de HCl e isolou-se o produto

obtido, procedendo-se a uma filtração por vácuo. Obteve-se um sólido branco em forma de pó.

O ácido 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoico foi caracterizado por espectrometria de massa e por ressonância magnética nuclear de próton ( $^1\text{H}$ -RMN) e de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN).

O espectro de massa (Figura 3.27) apresentou valores coerentes com a massa molecular esperada pois verificou-se que a razão  $m/z$  observada e esperada são praticamente coincidentes,  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ) = 441,47 (esperado, 441,61);  $m/z$  ( $2\text{MNa}^+$ ) = 903,40 (esperado, 904,22);  $m/z$  ( $3\text{MNa}^+$ ) = 1342,87 (esperado, 1344,83).

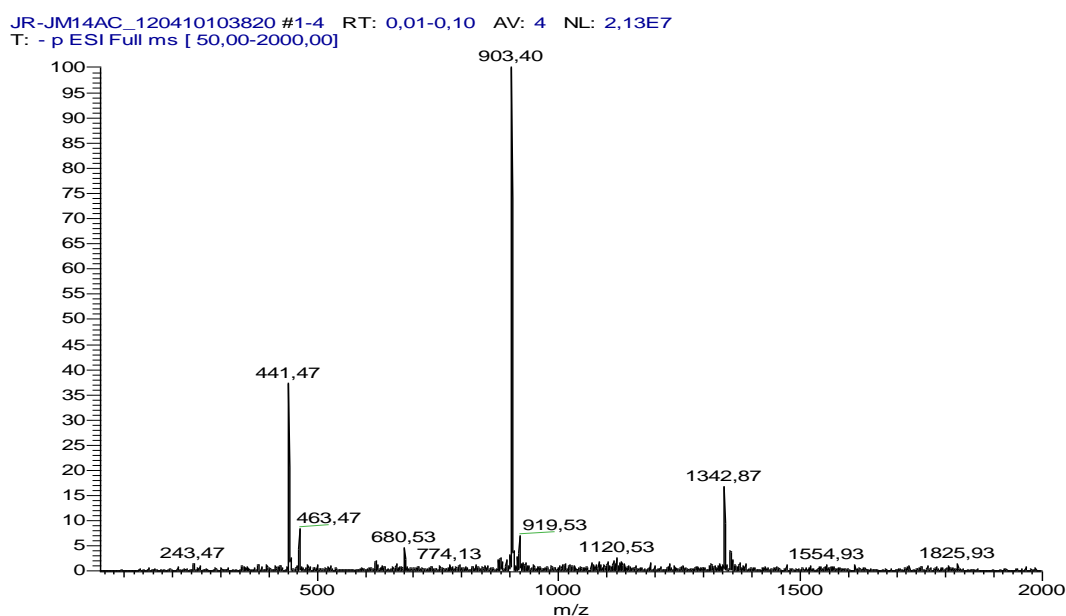


Figura 3.27: Espectro de massa (ESI-MS) do ácido 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoico.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do ácido 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanoíl)propanoico, ilustrado na Figura 3.28, permitiu confirmar o sucesso da desproteção do derivado acilado sob a forma de éster metílico do *S*-Naproxeno, observando-se o desaparecimento do sinal dos prótons do grupo metilo, anteriormente (análogo protegido **4b**) registado como um singlete a 3,70 ppm.

Também o espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, apresentado na Figura 3.29, se apresentou compatível com a estrutura **4b**, na medida em que também se observa a ausência do sinal correspondente ao carbono do grupo metilo constituinte do grupo de proteção (carbono 15 do análogo protegido **4b**, Figura 3.11). No espectro anterior não foi observado o surgimento do sinal associado ao próton do hidroxilo, resultante da desproteção, porém o carbono do ácido



carboxilo formado apresentou um desvio de 179,7 ppm, face ao desvio obtido no seu análogo protegido 4b de 174,9 ppm, o que veio mais uma vez confirmar o sucesso da desproteção. Os restantes sinais apresentaram os desvios químicos esperados.

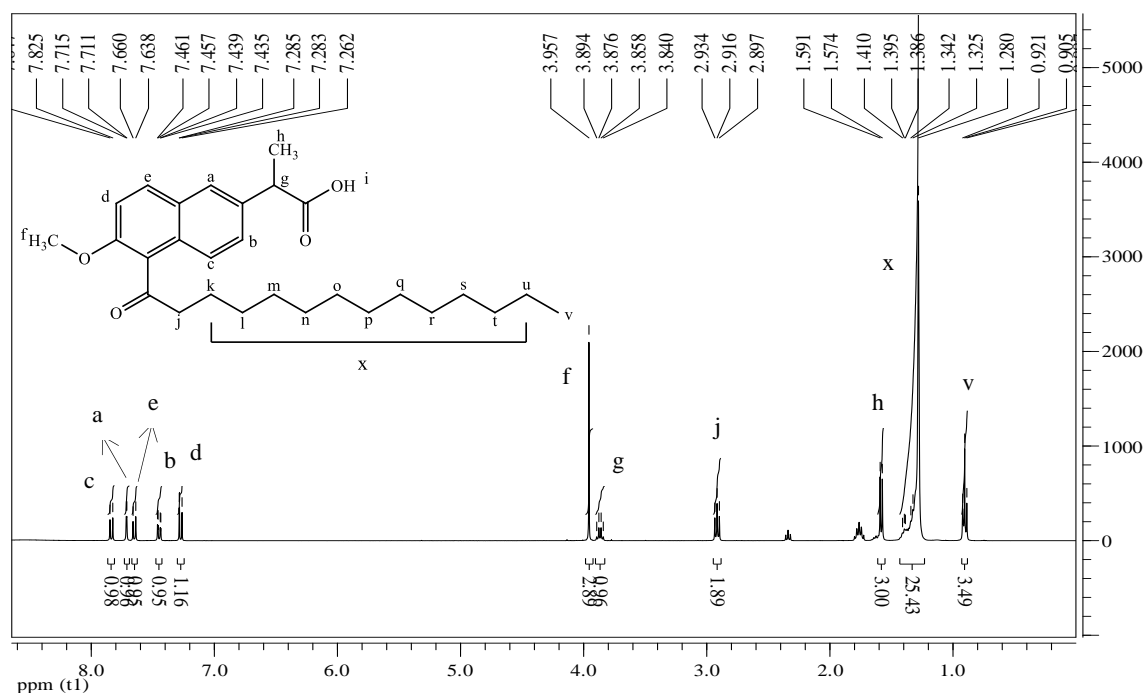


Figura 3.28: Espetro de  $^1\text{H}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do ácido 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanóil)propanoico.

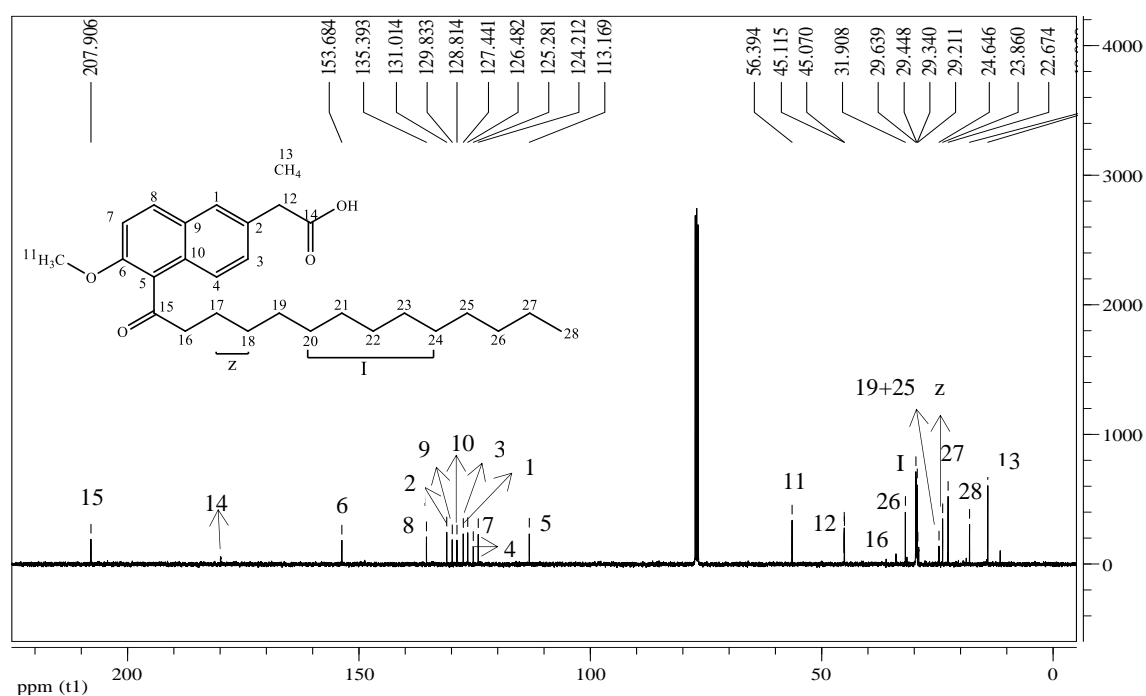


Figura 3.29: Espetro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do ácido 2-(6-metoxinaft-2-il-5-tetradecanóil)propanoico.

### 3.3.4 Reação de saponificação seguida de protonação do 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo

A reação de saponificação e de protonação do 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, decorreu sob refluxo, durante 5 horas. De seguida adicionou-se a quantidade estequiométrica de solução padrão de HCl e isolou-se o produto obtido, procedendo-se a uma filtração por vácuo. Obteve-se um sólido branco em forma de pó.

O ácido 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico foi caracterizado por espectrometria de massa e por ressonância magnética nuclear de protão ( $^1\text{H}$ -RMN) e de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN).

O espectro de massa do ácido 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico (Figura 3.30), detetado em modo positivo, apresentou valores coerentes com a massa molecular esperada pois verificou-se que a razão  $m/z$  observada e esperada foram praticamente coincidentes,  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ) = 413,47 (esperado, 413,56);  $m/z$  ( $2\text{MNa}^+$ ) = 847,27 (esperado, 848,12).

Verificou-se ainda a formação de um trímero associado ao catião sódio em  $m/z$  = 1258,33 (esperado, 1257,68)

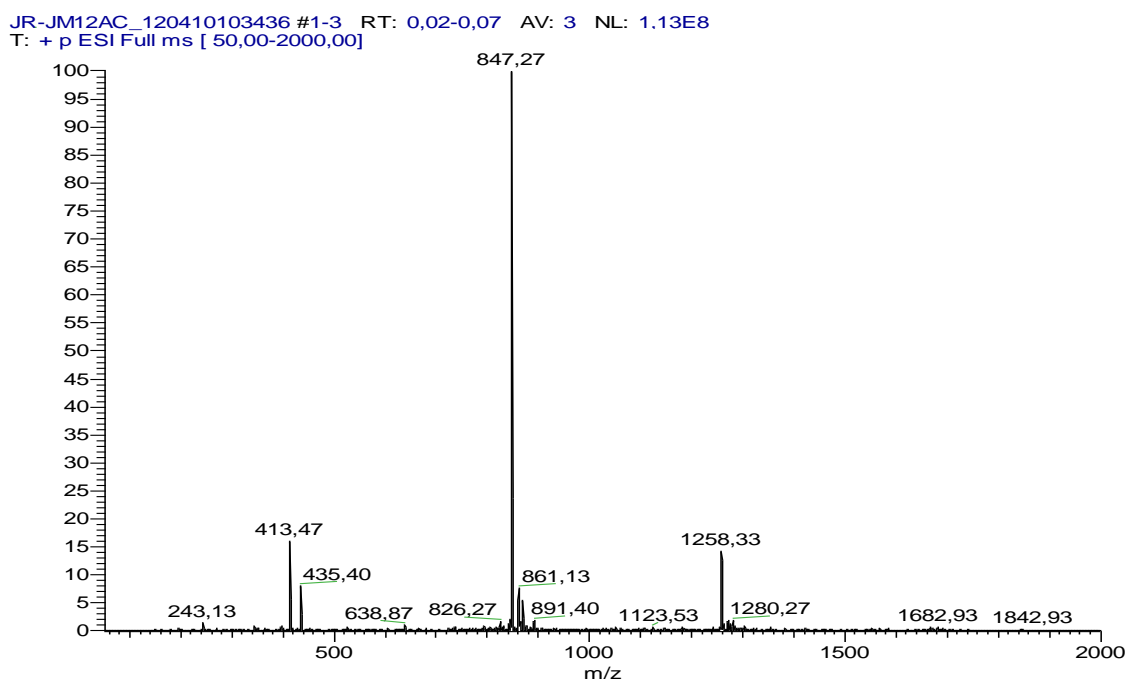


Figura 3.30: Espectro de massa (ESI-MS) do ácido 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico.





O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do ácido 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico, ilustrado na Figura 3.31, permitiu confirmar o sucesso da desproteção do éster metílico **4c**. Observou-se o desaparecimento do sinal dos prótons do grupo metilo, anteriormente (análogo protegido **4c**) registado como um singlete a 3,68 ppm. Não foi observado o surgimento do sinal associado ao próton do grupo carboxilo, resultante da desproteção.

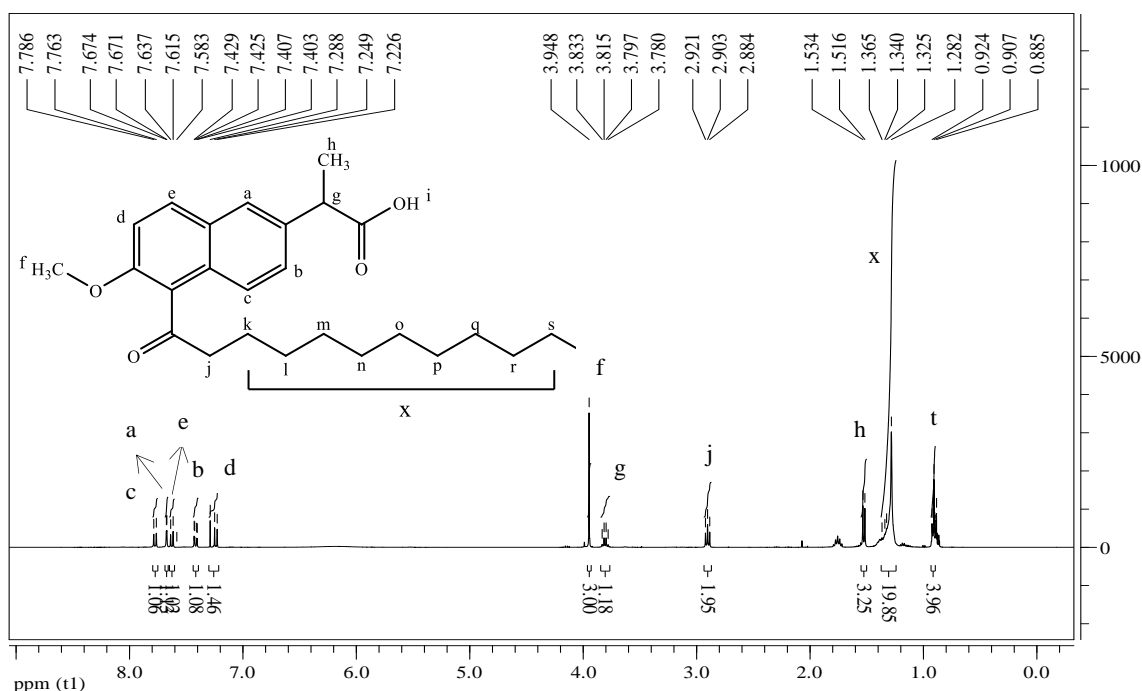


Figura 3.31: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do ácido 2-(5-dodecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoico.

No espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, apresentado na Figura 3.32 também se observa a ausência do sinal correspondente ao carbono do grupo metilo constituinte do grupo de proteção (carbono **15** do análogo protegido **4c**, Figura 3.15). No espectro anterior não foi observado o surgimento do sinal associado ao próton do grupo carboxilo, resultante da desproteção, porém o carbono **14** do grupo carboxilo formado apresentou um desvio de 179,9 ppm, face ao desvio obtido no seu análogo protegido **4c** de 174,9 ppm o que veio mais uma vez confirmar o sucesso da desproteção. Os restantes sinais apresentaram os desvios químicos esperados.

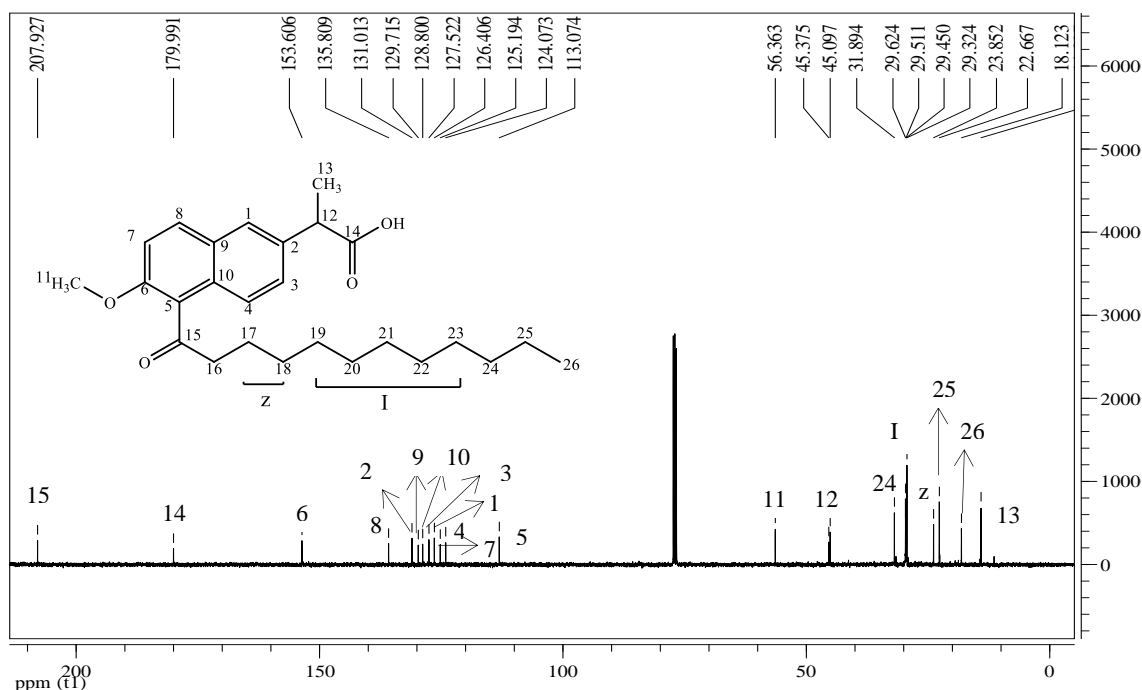


Figura 3.32: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do ácido 2-(5-dodecanoil-6-metoxynaft-2-yl)propanoico.

### 3.3.5 Reação de saponificação seguida de protonação do 2-(5-decanoil-6-metoxynaft-2-yl)propanoato de metilo

A obtenção do ácido 2-(5-decanoil-6-metoxynaft-2-yl)propanoico foi conseguida, através das reações de saponificação e protonação realizadas nas mesmas condições experimentais que a reação anteriormente descrita, 3.3.2. Desta forma, adicionou-se a quantidade estequiométrica de solução padrão de HCl e isolou-se o produto obtido, procedendo-se a uma filtração por vácuo. Obteve-se um sólido branco em forma de pó.

O ácido 2-(5-decanoil-6-metoxynaft-2-yl)propanoico foi caracterizado por espectrometria de massa e por ressonância magnética nuclear de próton ( $^1\text{H}$ -RMN) e de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN).

O espectro de massa do ácido 2-(5-decanoil-6-metoxynaft-2-yl)propanoico (Figura 3.33), detetado em modo positivo, mostrou-se coerente com a massa molecular esperada pois verificou-se que a razão  $m/z$  observada e esperada foram praticamente coincidentes,  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ) = 385,47 (esperado, 385,51);  $m/z$  ( $2\text{MNa}^+$ ) = 791,13 (esperado, 792,02)  $m/z$  ( $3\text{MNa}^+$ ) = 1174,67 (esperado, 1175,45).

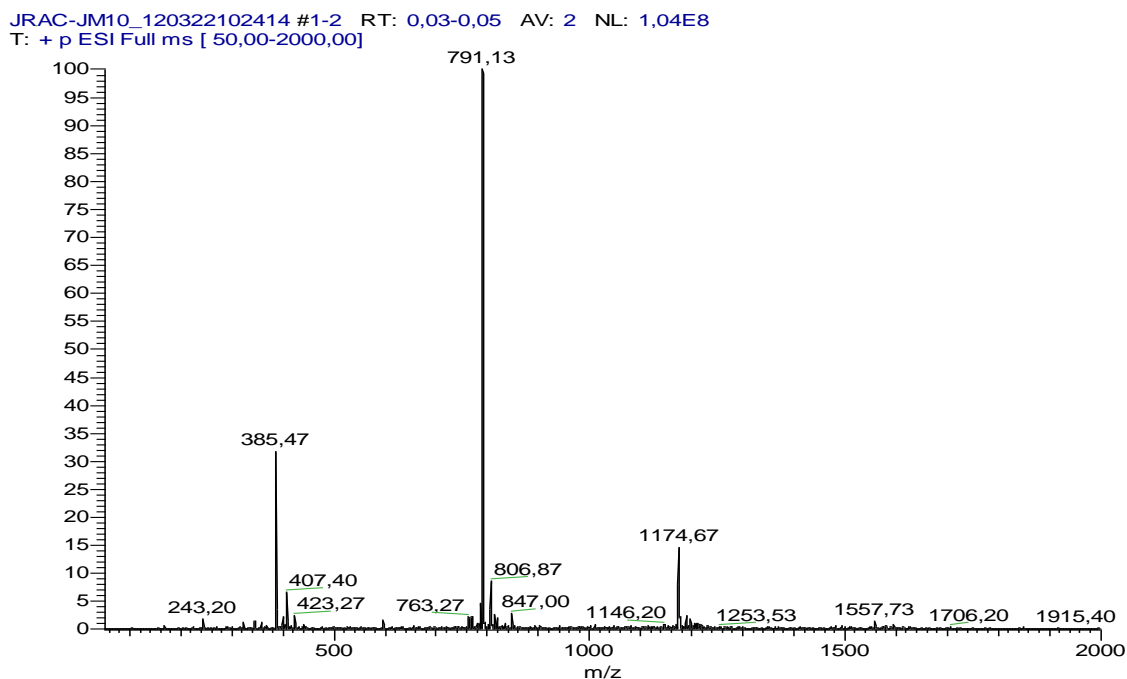
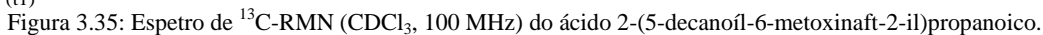
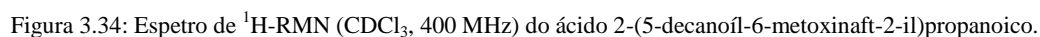


Figura 3.33: Espectro de massa (ESI-MS) do ácido 2-(5-decanoil-6-metoxinaft-2-il)propanoico.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do ácido 2-(5-decanoil-6-metoxinaft-2-il)propanoico, ilustrado na Figura 3.34, permitiu confirmar o sucesso da desproteção do éster metílico **4d** do *S*-Naproxeno. Observou-se o desaparecimento do sinal dos prótons do grupo metilo, anteriormente (análogo protegido **4d**) registado como um singlete a 3,68 ppm. Não foi observado o surgimento do sinal associado ao próton do grupo carboxilo, resultante da desproteção.

No espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, apresentado na Figura 3.35 também se observou a ausência do sinal correspondente ao carbono do grupo metilo constituinte do grupo de proteção (carbono **15** do análogo protegido **4d**, Figura 3.19). No espectro anterior não foi observado o surgimento do sinal associado ao próton do grupo carboxilo, resultante da desproteção, porém o carbono do grupo carboxilo formado apresentou um desvio de 179,9 ppm, face ao desvio obtido no seu análogo protegido **4d** de 174,9 ppm o que veio mais uma vez confirmar o sucesso da desproteção. Os restantes sinais apresentaram os desvios químicos esperados.





### 3.3.6 Reação de saponificação seguida de protonação do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoato de metilo

A transformação completa do 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoato de metilo no respetivo sal de sódio apenas foi conseguida após 19 horas, sob refluxo. De seguida, adicionou-se a quantidade estequiométrica de solução padrão de HCl e isolou-se o produto obtido, procedendo-se a uma filtração por vácuo. Obteve-se um sólido branco em forma de pó.

O ácido 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoico foi caracterizado por espetrometria de massa e por ressonância magnética nuclear de protão ( $^1\text{H}$ -RMN) e de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN).

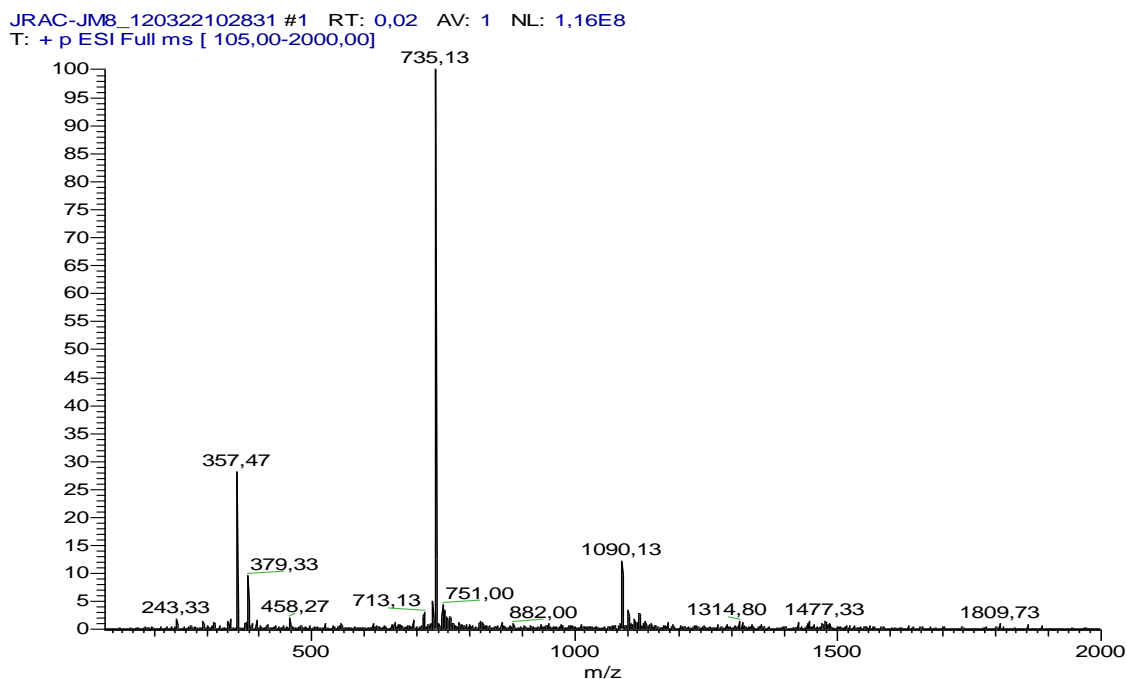


Figura 3.36: Espectro de massa (ESI-MS) do ácido 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoico.

O espectro de massa do ácido 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoíl)propanoico (Figura 3.36), detetado em modo positivo, mostrou-se coerente com a massa molecular esperada pois verificou-se que a razão  $m/z$  observada e esperada foram praticamente coincidentes,  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ) = 357,47 (esperado, 357,46);  $m/z$  ( $2\text{MNa}^+$ ) = 735,13 (esperado, 735,92).

Verificou-se ainda a formação de um trímero associado ao catião sódio em  $m/z$  = 1090,13 (esperado, 1090,38).





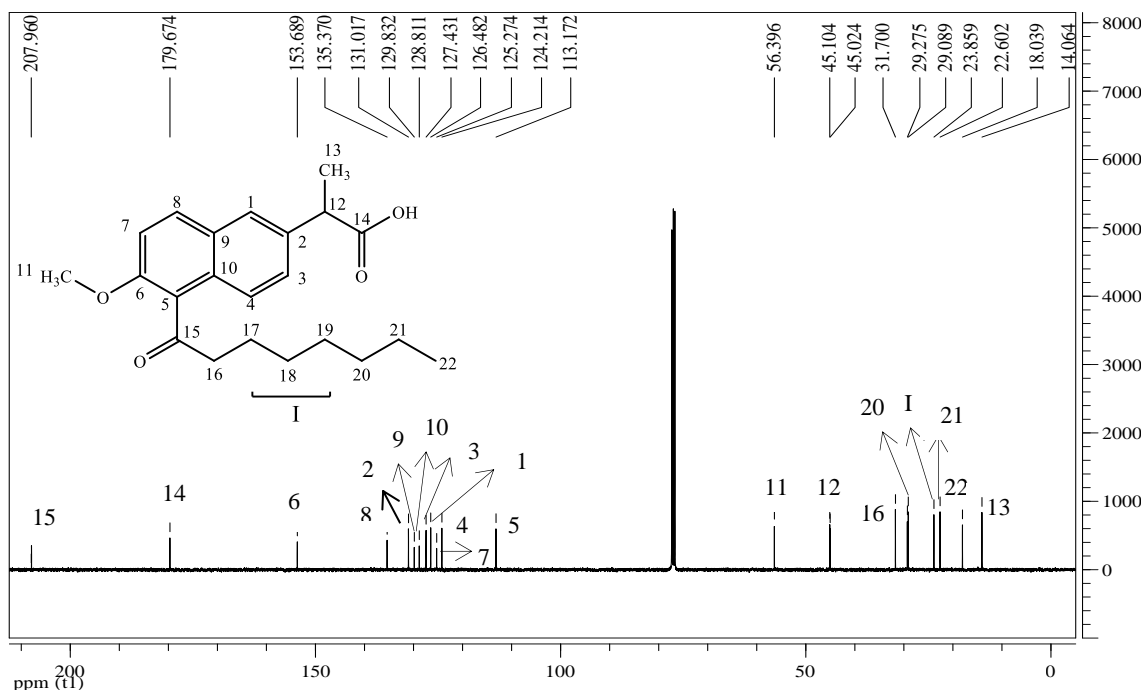


Figura 3.38: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do ácido 2-(6-metoxinaft-2-il-5-octanoil)propanoico.

No espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, apresentado na Figura 3.38 também se observa a ausência do sinal correspondente ao carbono do grupo metilo constituinte do grupo de proteção (carbono **15** do análogo protegido **4e**, Figura 3.23). No espectro anterior não foi observado o surgimento do sinal associado ao próton do carboxilo, resultante da desproteção, porém o carbono do ácido carboxílico formado apresentou um desvio de 179.7 ppm, face ao desvio obtido no seu análogo protegido **4e** de 174,9 ppm o que veio mais uma vez confirmar o sucesso da desproteção. Os restantes sinais apresentaram os desvios químicos esperados.



### 3.4 Tentativa de introdução de dois grupos acilo no anel naftalénico do *S*-Naproxeno

Nesta seção encontram-se os resultados experimentais de quatro tentativas de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, a partir de acilações de Friedel-Crafts. Nas quatro sínteses foi apenas utilizado o cloreto de palmitoílo, o cloreto de ácido com cadeia carbonada de maior tamanho. A introdução de dois grupos acilo no *S*-Naproxeno visou aumentar a lipofilicidade da molécula molde a ser estudada na produção de materiais de impressão molecular na forma esférica.

Na primeira e segunda tentativas de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, fez-se reagir o 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo com o cloreto de palmitoílo, utilizando óxido de zinco como catalisador. A primeira tentativa decorreu com agitação magnética, durante 25 horas. Foi acompanhada por cromatografia, em camada fina, que mostrou a formação de compostos novos, um dos quais em maior quantidade, bem como a presença do reagente de partida e do derivado acilado do *S*-Naproxeno com um único grupo acilo. Após término da reação, separaram-se os compostos da mistura reacional por extração líquido-líquido seguida de cromatografia de adsorção em coluna. Após o isolamento do novo composto, este foi caracterizado por espectrometria de massa.

O valor obtido para a espectrometria de massa não se apresentou coerente com a massa molecular esperada pois verificou-se que a razão  $m/z$  observada e esperada eram muito diferentes,  $m/z (MH^+) = 261,40$  (esperado, 721,10)





JR1-A-Desc1\_120419100437 #12-17 RT: 0,35-0,49 AV: 6 NL: 2,00E6  
T: + p ESI Full ms [ 70,00-2000,00]

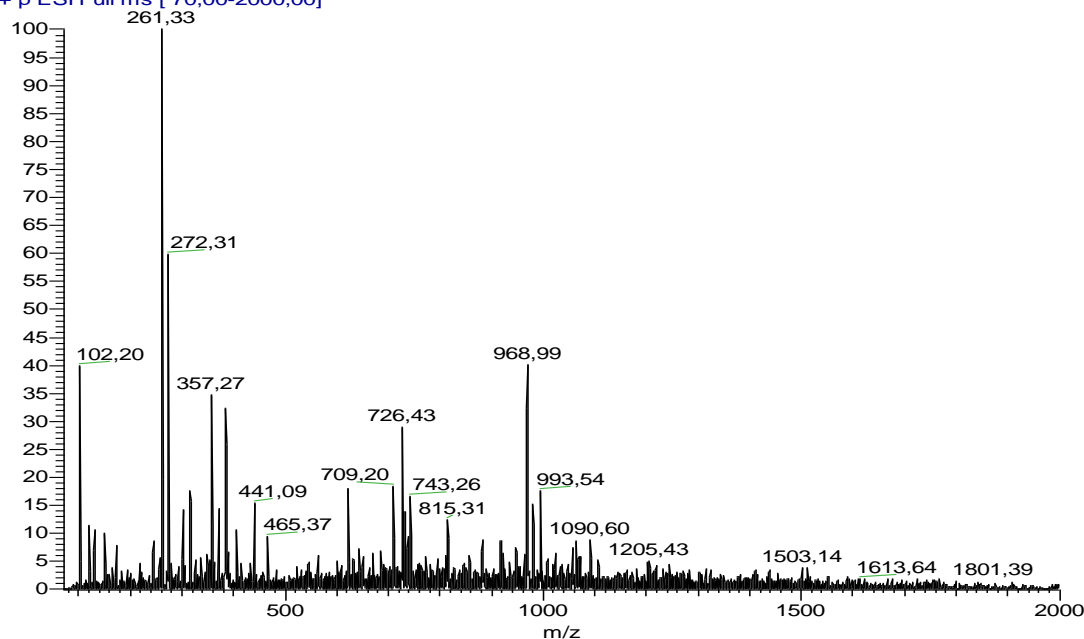


Figura 3.39: Espectro de massa (ESI-MS) da primeira tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.

A segunda tentativa de síntese seguiu um procedimento idêntico ao anterior, excetuando-se o seguinte passo: a síntese decorreu em refluxo, durante oito horas. Foi acompanhada por cromatografia em camada fina, que mostrou a formação de vários compostos novos.

Após o isolamento, os compostos cromatograficamente homogêneos foram analisados por espectrometria de massa. O valor obtido para a espectrometria de massa não se apresentou coerente com a massa molecular esperada pois verificou-se que a razão  $m/z$  observada e esperada não são coincidentes,

( $m/z = 726,20$ , esperando-se  $721,10$  para  $MH^+$ )

( $m/z = 1190,33$ , esperando-se  $721,10$  para  $MH^+$ )



JR1C-Desc1\_120504101959 #7 RT: 0,19 AV: 1 NL: 1,34E8  
T: + p ESI Full ms [ 50,00-2000,00]

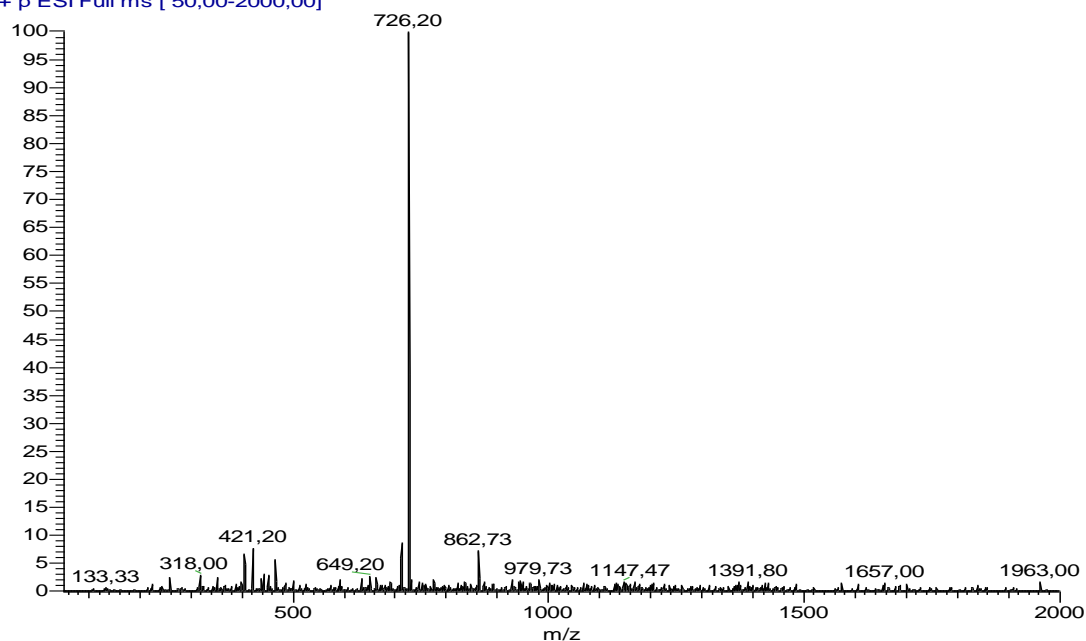


Figura 3.40: Espectro de massa (ESI-MS) do 1º produto isolado na segunda tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.

JR1C-Desc2\_120504102319 #1 RT: 0,01 AV: 1 NL: 4,20E7  
T: + p ESI Full ms [ 50,00-2000,00]

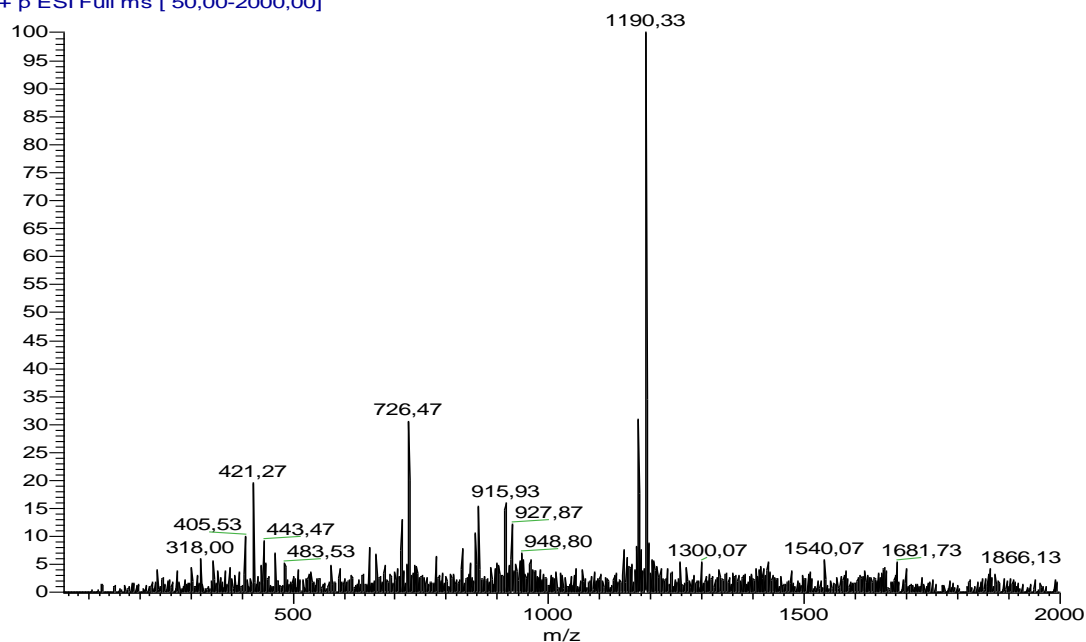


Figura 3.41: Espectro de massa (ESI-MS) do 2º produto isolado na segunda tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.



Na terceira tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, fez-se reagir o 2-(6-metoxi-2-naftil)propanoato de metilo com o cloreto de palmitoílo, utilizando cloreto de alumínio anidro como catalisador.

A reação de síntese do 2-(5,7-hexadecanoil-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo decorreu com agitação magnética, sob atmosfera de árgon e banho de gelo, durante duas horas, sendo de seguida colocada à temperatura ambiente onde permaneceu, durante dois dias. Findo este período foi colocada em refluxo. Após término da reação os compostos foram isolados por extração líquido-líquido e cromatografia de adsorção em coluna.

Através da caracterização por espectrometria de massa, verificou-se que o novo composto isolado não apresentou massa molecular coerente com a massa molecular esperada, pois verificou-se que a razão  $m/z$  observada e esperada não são coincidentes,  $m/z$  ( $MH^+$ ) = 910,13 (esperado, 721,10).

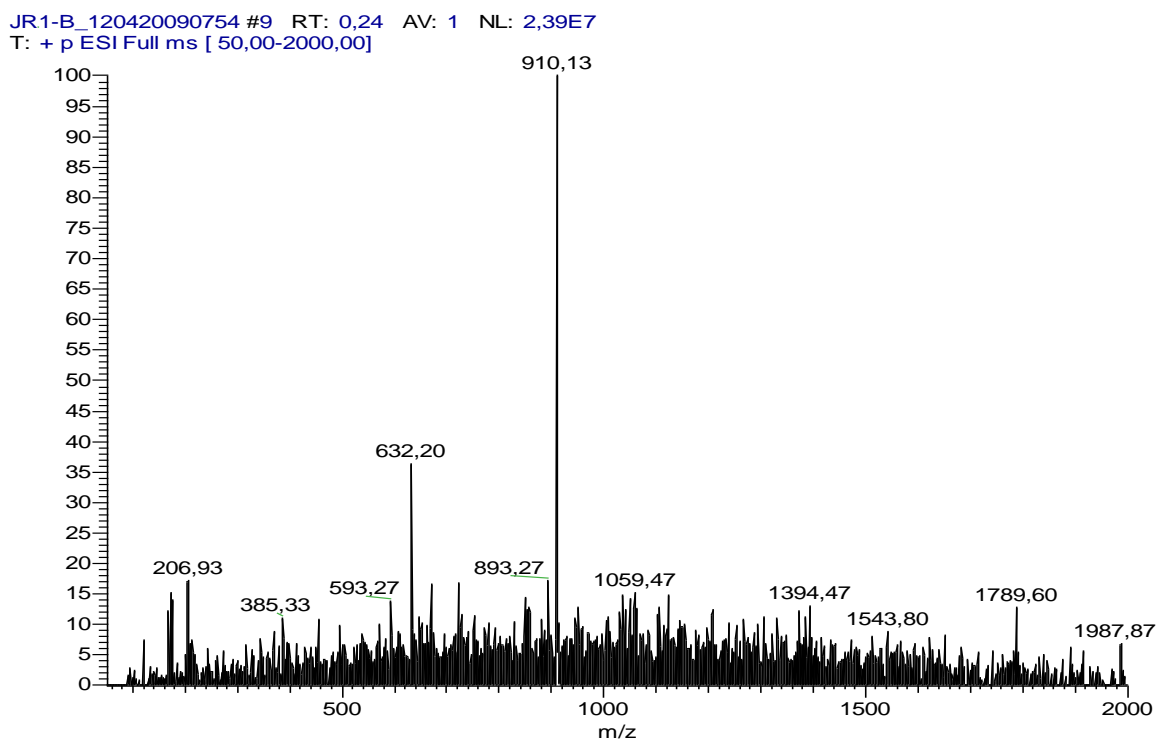


Figura 3.42: Espectro de massa (ESI-MS) da terceira tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.



Nas primeiras três tentativas não se conseguiu sintetizar o 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, uma vez que a posição 7 do anel naftalénico já se encontrava desativada devido à presença do primeiro grupo acilo e ao impedimento estereoquímico resultante da entrada desse grupo na posição 5. Deste modo, mudou-se a estratégia de síntese e, portanto, na quarta tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, fez-se reagir o 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, já sintetizado anteriormente, com o cloreto de palmitoílo, utilizando óxido de zinco como catalisador. A reação de síntese decorreu com agitação magnética e à temperatura ambiente durante dois dias. Após término da reação, os produtos formados foram purificados por extração líquido-líquido e cromatografia de adsorção em coluna. Após o isolamento do composto pretendido, este foi caracterizado por espectrometria de massa.

O valor obtido para a espectrometria de massa não se apresentou coerente com a massa molecular esperada pois verificou-se que a razão  $m/z$  observada e esperada não eram coincidentes,  $m/z$  ( $MH^+$ ) = 405,33 (esperado, 721,10).

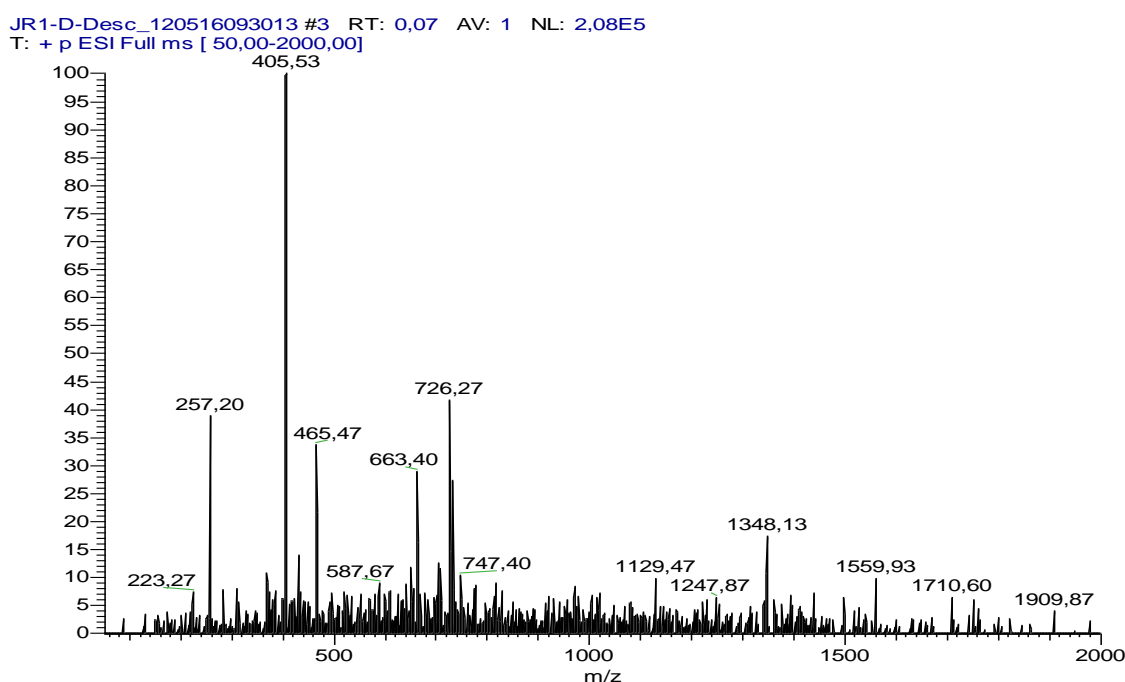


Figura 3.43: Espectro de massa (ESI-MS) da quarta tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.

## **4. CONCLUSÕES**



O objetivo deste trabalho consistiu na síntese, purificação e caracterização de novos derivados acilados do anti-inflamatório *S*-Naproxeno. Os derivados em questão apresentaram a peculiaridade de o éster metílico do *S*-Naproxeno ser acilado com cloretos de ácidos de cadeia carbonada de tamanhos diferentes. É possível assumir que os objetivos iniciais deste trabalho foram plenamente atingidos, pois obtiveram-se 10 novos derivados acilados do *S*-Naproxeno, apresentando valores de rendimento de razoáveis a bons, e todas as etapas de síntese foram minuciosamente estudadas e executadas.

Este estudo foi efetuado com três catalisadores diferentes, o cloreto de alumínio, o óxido de zinco e o tetrafluorometanossulfonato de cobre(II), obtendo-se melhores valores de rendimento para a síntese em que se utilizou cloreto de alumínio anidro como catalisador, apesar de ser o menos limpo e económico.

Inicialmente foi necessário proteger o *S*-Naproxeno, sob a forma de éster metílico, a partir de uma esterificação de Fischer, para que a substituição eletrófila ocorresse exclusivamente no anel aromático. Nesta primeira etapa obteve-se um valor de rendimento muito bom.

Na segunda etapa, verificou-se que o valor de rendimento para os derivados acilados com cadeia carbonada de maior tamanho foi menor. Este facto deveu-se essencialmente ao impedimento estereoquímico resultante da entrada desse grupo na posição 5.

Pretendia-se, também, sintetizar o derivado acilado contendo dois grupos acilo, o 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, mas tal objetivo não foi atingido. A entrada do primeiro grupo acilo na posição 5 do anel naftalénico provocou a desativação da posição 7, devido a ser um grupo atrador de eletrões. Outra possível causa de não se ter atingido este objetivo foi o facto da primeira cadeia acílica ser grande e bastante flexível, podendo assumir uma conformação em volta do anel benzénico que impedisse a entrada do segundo grupo acilo na posição 7.

Em suma, a maioria dos objetivos iniciais deste trabalho de dissertação foram atingidos com êxito. Os ácidos 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoicos sintetizados serão alvo de estudo por parte do Centro de Investigação de Química da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, servindo como modelos de moléculas molde, para poderem ser sintetizadas partículas de sílica de impressão molecular na forma esférica.



## ***5.PROCEDIMENTO***

## ***EXPERIMENTAL***



## 5.1 Condições gerais

Neste trabalho, usaram-se solventes e reagentes de qualidade pró-análise. Os cloretos de ácido foram adquiridos à Sigma-Aldrich. Quer para o acompanhamento do decurso das reações químicas, quer para verificar a pureza dos compostos sintetizados utilizou-se a técnica de cromatografia em camada fina, usando-se placas de alumínio com espessura de 0,25 mm, revestidas com gel de sílica 60 F<sub>254</sub> da Merck, sensíveis à radiação ultra violeta (UV) no comprimento de onda de 254 nm. A revelação cromatográfica foi efetuada por irradiação de luz no UV de comprimento de onda 254 nm, com uma lâmpada CN-6, da Vilber Lourmat e / ou por mergulho da placa cromatográfica numa solução de ácido molibdénico a 3% em etanol e subsequente aquecimento. As manchas reveladas por este método apresentaram cor cinzenta.

A purificação dos compostos sintetizados foi conseguida através de técnicas usuais de extração líquido-líquido e de cromatografia líquida de adsorção em coluna de vidro de dimensões (45x3cm, 20x1cm). Nesta última, utilizou-se gel de sílica chromagel 60 A da SDS (tamanho das partículas 35-70 µm) como fase estacionária, previamente suspensa no eluente escolhido.

Os sistemas de eluentes utilizados nas técnicas cromatográficas estão descritos na Tabela 5.1.

A evaporação de solventes foi realizada sob pressão reduzida num evaporador rotativo *Heidolph Laborota 4001*.

A análise dos produtos por espetrometria de massa (ESI-MS) foi realizada num espetrómetro de massa Finnigan Surveyor LCQ DECA XP MAX, no Departamento de Química da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto. As amostras foram preparadas em metanol (Sigma-Aldrich) com concentração de 0,01% e os espetros foram obtidos em modo positivo.

Os espetros de ressonância magnética nuclear de protão (<sup>1</sup>H-RMN, 400 MHz) e de carbono 13 (<sup>13</sup>C-RMN, 100 MHz) foram traçados no espetrómetro *Bruker Ultrashield 400 Plus* da Universidade do Porto. Os desvios químicos foram registados tendo como padrão interno de referência o tetrametilsilano (TMS) e como solvente o clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>). Os dados referentes a cada espetro <sup>1</sup>H-RMN encontram-se especificados do seguinte modo: desvios químicos (δ em ppm), multiplicidade de sinal (s- singleto, d-dupletto, dd-duplo





duplete, t-triplete, m-multiplete), constantes de acoplamento (J em Hz), área relativa do sinal (numero de prótons).

A temperatura de fusão dos compostos estudados foi determinada usando o aparelho Start Scientific – Melting Point SMP1.

Tabela 5.1: Sistemas de eluentes utilizados nas técnicas de cromatografia.

Sistema de eluentes	Composição /Proporção
a	Hexano / AcOEt 6:1
b	Éter de petróleo/ Éter etílico 6:4



## 5.2 Preparação do 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo

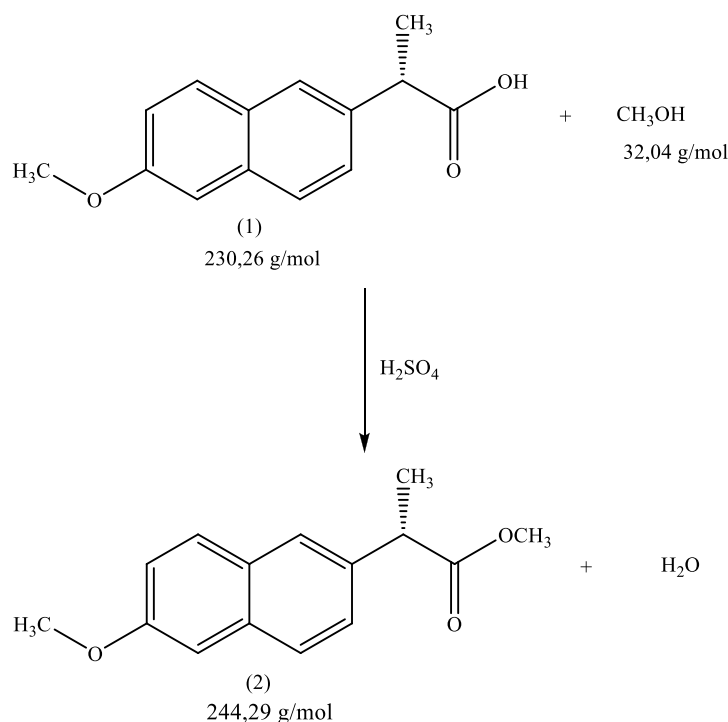


Figura 5.1: Reação da esterificação de Fischer do S-Naproxeno.

Para um balão de fundo redondo adicionou-se 1,1513g (cinco mmol) de Naproxeno, 20 mL de metanol e 0,06 mL (uma mmol) de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reacional foi colocada em refluxo, durante duas horas, sendo acompanhada por CCF. Após duas horas de reação detetou-se a formação do produto alvo ( $R_f = 0,36$ ). De seguida, deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se a mistura reacional em 30 mL de diclorometano e transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação de 100 mL. Extraíu-se duas vezes com porções de 10 mL de uma solução aquosa de carbonato de sódio a 10%. À fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, agitou-se e deixou-se em repouso durante 10 minutos. Filtrou-se por gravidade para um balão de fundo redondo de 50 mL para remoção do agente excicante. Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo-se 2,1204 g (8,6800 mmol) de cristais de cor branca que foram caracterizados por  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN, como sendo do composto pretendido (2).

$\eta = 86\%$

$R_f = 0,36$  (c)

Ponto de fusão: 88-90 °C;



**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz):** 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (q, J = 7.2 Hz, 1H, CH), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.18 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.44 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.73 (s, 1H, ArH), 7.75 (s, 1H, ArH)

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz):** 18.6 (CH<sub>3</sub>), 45.3 (CH), 52.0 e 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 105.5, 119.0, 125.9, 126.1, 127.1, 128.9, 129.2, 133.6, 135.6 e 157.6 (ArC), 175.1 (CO)



## 5.3 Preparação de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo

### 5.3.1 Síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando $\text{AlCl}_3$ como catalisador

A síntese dos compostos **4 a-e** foi realizada de acordo com o procedimento descrito por *Alen Ianni et al.* <sup>[60]</sup>

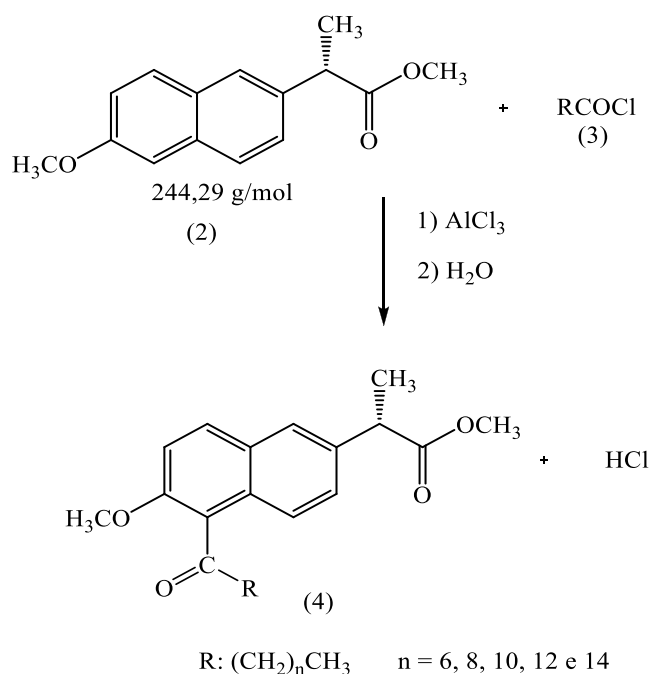


Figura 5.2: Reação de síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando  $\text{AlCl}_3$  como catalisador.

Para um balão de três tubuladuras de 100 mL e sob atmosfera de árgon, banho de gelo e agitação constante, dissolveu-se 0,4919 g (3,700 mmol) de cloreto de alumínio em três mL de diclorometano seco. Adicionou-se de seguida, gota a gota, 3,70 mmol de cloreto de ácido **3 a-e**, durante 30 min. Deixou-se dissolver por completo a suspensão resultante. De seguida adicionou-se, nas mesmas condições, uma solução de éster metílico do *S*-Naproxeno (0,4885 g (1,999 mmol) em 5mL de diclorometano seco) durante 15 minutos. A reação permaneceu nestas condições durante duas horas, sendo a evolução da mesma acompanhada por CCF. Após este período, colocou-se a mistura reacional à temperatura ambiente, em agitação e em

atmosfera de árgon, durante uma hora. Depois, adicionou-se, muito lentamente, em banho de gelo, 30 mL de água.

Procedeu-se ao isolamento dos produtos formados, primeiramente através de extração básica e posteriormente por cromatografia em coluna. Extraíu-se cinco vezes a mistura com 10 mL de acetato de etilo. Juntaram-se as camadas orgânicas e lavaram-se três vezes com 10 mL de solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. De seguida, juntaram-se as camadas orgânicas e lavaram-se duas vezes com 35 mL de solução saturada de cloreto de sódio, para remover a água ainda existente. Secou-se a camada orgânica resultante com sulfato de sódio anidro e procedeu-se à filtração por gravidade para remoção do agente excicante. Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo-se um resíduo de cor amarelada.

O resíduo obtido foi submetido a purificação por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente o sistema hexano/acetato de etilo 6:1. Após a combinação das frações contendo o produto principal cromatograficamente homogêneo e evaporação do eluente, obteve-se o composto na forma de óleo de cor amarelo claro, que foi caracterizado por ESI-MS e  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN.

Este tipo de reação de acilação foi efetuado várias vezes, variando o cloreto ácido gordo, seguindo o procedimento experimental atrás descrito. A seguir encontram-se indicadas as quantidades de reagentes e de catalisador usadas e os resultados obtidos.

Tabela 5.2: Quantidades de reagentes usados nas reações de acilação utilizando  $\text{AlCl}_3$  como catalisador

Reação	Reagente	Quantidades
<b>JF16</b>	Ester metílico do <i>S</i> -Naproxeno	(0,4981 g; 2,000 mmol)
	Cloreto de palmitoílo	(1,12 mL; 3,70 mmol)
	$\text{AlCl}_3$	(0,4930 g; 3,700 mmol)
<b>JF14</b>	Ester metílico do <i>S</i> -Naproxeno	(0,4845 g; 2,000 mmol)
	Cloreto de miristoílo	(1,00 mL; 3,70 mmol)
	$\text{AlCl}_3$	(0,5540 g; 3,700 mmol)
<b>JF12</b>	Ester metílico do <i>S</i> -Naproxeno	(0,4896 g; 2,000 mmol)
	Cloreto de lauroílo	(0,88 mL; 3,7 mmol)
	$\text{AlCl}_3$	(0,5267 g; 3,700 mmol)
<b>JF10</b>	Ester metílico do <i>S</i> -Naproxeno	(0,4891 g; 2,000 mmol)
	Cloreto de decanoílo	(0,77 mL; 3,7 mmol)
	$\text{AlCl}_3$	(0,5004 g; 3,700 mmol)
<b>JF8</b>	Ester metílico do <i>S</i> -Naproxeno	(0,4892 g; 2,000 mmol)
	Cloreto de octanoílo	(0,63 mL; 3,7 mmol)
	$\text{AlCl}_3$	(0,4967 g; 3,700 mmol)



Tabela 5.3 Resultados experimentais das reações de acilação utilizando  $\text{AlCl}_3$  como catalisador

Reação	Derivado do S-Naproxeno	Cloreto de ácido	Massa obtida/g	Rf (SE)	Aspetto do produto	Rendimento (%)
<b>JF16</b>	4a	Cloreto de palmitoílo	0,1078	0,29 (a)	Cristais amarelados	48
<b>JF14</b>	4b	Cloreto de miristoílo	0,4917	0,25 (a)	Cristais amarelados	69
<b>JF12</b>	4c	Cloreto de lauroílo	0,2677	0,23 (a)	Óleo amarelo	36
<b>JF10</b>	4d	Cloreto de decanoílo	0,3569	0,24 (a)	Óleo amarelo	45
<b>JF8</b>	4e	Cloreto de octanoílo	0,3596	0,24 (a)	Óleo amarelo	49

Os dados espectroscópicos dos vários compostos sintetizados são de seguida apresentados.

### **JF16**

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):** 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.29 (m, 26H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H,  $-(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (q, J = 21.6 Hz, 1H, CH), 3.97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.29 (t, J = 9.2, 1H, ArH), 7.45 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, ArH), 7.71 (d, J = 1.6, 1H, ArH), 7.87 (d, J = 8.8, 1H, ArH)

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):** 14.1 e 18.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6 e 29.7 ( $\text{C}(\text{CH}_2)_{11}$ ), 31.9 ( $-\text{CH}_2-$ ), 45.1 (CH), 52.1 e 56.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 113.1, 124.1, 125.3, 126.2, 127.5, 128.9, 129.7, 131.0, 136.1, 153.6 (ArC), 174.9 ( $-\text{CO}-\text{OCH}_3$ ), 207.9 ( $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ )

m/z [ $\text{MH}^+$ ] encontrado, 483,47 ; esperado, 483,34

m/z [ $2\text{MNa}^+$ ] encontrado, 987,13; esperado, 987,68

### **JF14**

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):** 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30 (m, 23H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H,  $-(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (q, J = 7.2 Hz, 1H, CH), 3.97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.30 (t, J = 5.2, 1H, ArH), 7.45 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, ArH), 7.72 (d, J = 1.6, 1H, ArH), 7.87 (d, J = 9.2, 1H, ArH)

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):** 14.1 e 18.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5 e 29.6 ( $\text{C}(\text{CH}_2)_9$ ), 32.0 e 34.0 ( $-\text{CH}_2-$ ), 45.1 (CH), 52.1 e 56.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 113.1, 124.1,

125.7, 126.2, 127.5, 128.8, 129.7, 131.0, 136.1, 153.6 (ArC), 174.9 (-CO-OCH<sub>3</sub>), 207.9 (-CO-CH<sub>2</sub>-)

m/z [MH<sup>+</sup>] encontrado, 455,43; esperado, 455,31

m/z [2MNa<sup>+</sup>] encontrado, 931,07; esperado, 931,62

### **JF12**

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz):** 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20 (m, 19H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.92 (t, J = 7.2 Hz, 2H, -(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (q, J = 7.2 Hz, 1H, CH), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.28 (t, J = 4.8 Hz, 1H, ArH), (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, ArH), 7.70 (d, J = 1.6, 1H, ArH), 7.85 (d, J = 9.2, 1H, ArH)

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz):** 14.1 e 18.4 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>), 31.9 e 34.0 (-CH<sub>2</sub>-), 45.1 (CH), 52.1 e 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 113.1, 124.1, 125.3, 126.2, 127.5, 128.9, 129.7, 131.0, 136.1 e 153.6 (ArC), 174.9 (-CO-OCH<sub>3</sub>), 207.9 (-CO-CH<sub>2</sub>-)

m/z [MH<sup>+</sup>] encontrado, 427,33; esperado, 427,28

m/z [2MNa<sup>+</sup>] encontrado, 875,07; esperado, 875,56

### **JF10**

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz):** 0.90 (t, J = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (m, 14H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H, -(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (q, J = 7.2 Hz, 1H, CH), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.28 (t, J = 4.8 Hz, 1H, ArH), (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.70 (d, J = 1.6, 1H, ArH), 7.86 (d, J = 9.2, 1H, ArH)

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz):** 14.1 e 18.4 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.3, 29.4, 29.4 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 31.8 e 34.0 (-CH<sub>2</sub>-), 45.1 (CH), 52.0 e 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 113.1, 124.1, 125.3, 126.2, 127.5, 128.9, 129.7, 131.0, 136.1 e 153.6 (ArC), 174.9 (-CO-OCH<sub>3</sub>), 207.9 (-CO-CH<sub>2</sub>-)

m/z [MH<sup>+</sup>] encontrado, 399,33; esperado, 399,25

m/z [2MNa<sup>+</sup>] encontrado, 818,87; esperado, 818,00



**JR8**

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz):** 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (m, 9H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H, -(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (q, J = 7.2 Hz, 1H, CH), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.29 (t, J = 4.8 Hz, 1H, ArH), 7.45 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.71 (d, J = 1.6, 1H, ArH), 7.86 (d, J = 8.8, 1H, ArH)

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz):** 14.0 e 18.4 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.0, 29.1, 29.3 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 31.7 (-CH<sub>2</sub>-), 45.1 (CH), 52.0 e 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 113.1, 124.1, 125.3, 126.2, 127.5, 128.9, 129.7, 131.0, 136.1, 153.6 (ArC), 174.9 (-CO-OCH<sub>3</sub>), 207.9 (-CO-CH<sub>2</sub>-)

m/z [MH<sup>+</sup>] encontrado, 371,40; esperado, 371,21

m/z [2MNa<sup>+</sup>] encontrado, 762,93; esperado, 763,42





### 5.3.2 Síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando óxido de zinco como catalisador

A síntese dos compostos **4 a-e** foi realizada de acordo com o procedimento descrito por *Mona Hosseini Sarvar et al.* [56]

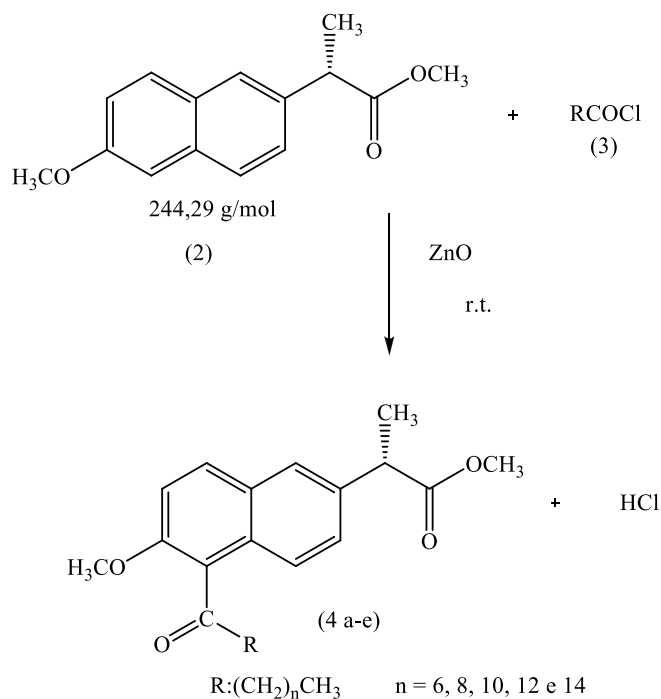


Figura 5.3: Reação de síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando ZnO como catalisador.

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se uma mmol de cloreto de ácido **3 a-e** e 0.5 mmol de óxido de zinco. De seguida, adicionou-se uma mmol do éster metílico do *S*-Naproxeno e colocou-se a mistura reacional em agitação constante e à temperatura ambiente. Inicialmente, a mistura reacional apresentava-se com uma coloração amarela claro, que no decorrer da reação se transformou numa cor castanho-escuro. A reação permaneceu em agitação constante e à temperatura ambiente durante cinco horas, sendo acompanhada por cromatografia em camada fina.

Procedeu-se ao isolamento dos produtos formados, primeiramente através de extração básica e posteriormente por cromatografia em coluna. Antes de se iniciar extração básica adicionou-se à mistura reacional 30 mL de diclorometano, e lavou-se três vezes com 15 mL de solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. De seguida, juntaram-se as camadas orgânicas e lavaram-se duas vezes com 20 mL de solução saturada de cloreto de sódio para

remover a água ainda existente. Secou-se a camada orgânica resultante com sulfato de sódio anidro e procedeu-se à filtração por gravidade para remoção do agente excicante.

Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo-se um resíduo de cor amarelada que foi submetido a purificação por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente o sistema hexano/acetato de etilo 6:1. Após a combinação das frações contendo o produto principal cromatograficamente homogêneo e evaporação do eluente, obteve-se o composto sob a forma de um óleo amarelado, que foi caracterizado por ESI-MS,  $^1\text{H}$ -RMNe  $^{13}\text{C}$ -RMN. Como seria de esperar obtiveram-se os mesmos resultados do ponto 5.3.1.

Este tipo de reação de acilação foi efetuado várias vezes, variando o cloreto ácido gordo, seguindo o procedimento experimental atrás descrito. A seguir, encontram-se indicadas as quantidades de reagentes usadas e os resultados obtidos.

Tabela 5.4: Quantidades de reagentes usados nas reações de acilação utilizando ZnO como catalisador

Reação	Reagente	Quantidades
<b>JM16</b>	Éster metílico do <i>S</i> -Naproxeno	(0,2444g; 1,000 mmol)
	Cloreto de palmitoílo	(300 $\mu\text{L}$ ; 1,00 mmol)
	ZnO	(0,0402 g; 0,500 mmol)
<b>JM14</b>	Éster metílico do <i>S</i> -Naproxeno	(0,2400 g; 1,000 mmol)
	Cloreto de miristoílo	(270 $\mu\text{L}$ ; 1,00 mmol)
	ZnO	(0,0447 g; 0,500 mmol)
<b>JM12</b>	Éster metílico do <i>S</i> -Naproxeno	(0,4583 g; 1,000 mmol)
	Cloreto de lauroílo	(474 $\mu\text{L}$ ; 1,00 mmol)
	ZnO	(0,2007 g; 0,5000 mmol)
<b>JM10</b>	Éster metílico do <i>S</i> -Naproxeno	(0,2489 g; 1,000 mmol)
	Cloreto de decanoílo	(208 $\mu\text{L}$ ; 1,00 mmol)
	ZnO	(0,1134 g; 0,5000 mmol)
<b>JM8</b>	Éster metílico do <i>S</i> -Naproxeno	(0,2444 g; 1,000 mmol)
	Cloreto de octanoílo	(171 $\mu\text{L}$ ; 1,00 mmol)
	ZnO	(0,1318 g; 0,5000 mmol)



Tabela 5.5: Resultados experimentais das reações de acilação utilizando ZnO como catalisador.

Reação	Derivado do S-Naproxeno	Cloreto de ácido	Massa obtida/g	Rf (SE)	Aspetto do produto	Rendimento (%)
JM16	4a	Cloreto de palmitoílo	0,0898	0,26 (a)	Cristais amarelados	19
JM14	4b	Cloreto de miristoílo	0,1299	0,23 (a)	Cristais amarelados	29
JM12	4c	Cloreto de lauroílo	0,2007	0,24 (a)	Óleo amarelo	25
JM10	4d	Cloreto de decanoílo	0,1134	0,24 (a)	Óleo amarelo	28
JM8	4e	Cloreto de octanoílo	0,1318	0,21 (a)	Óleo amarelo	37

Os dados espectroscópicos dos cinco derivados acilados sintetizados foram apresentados e descritos no ponto 5.3.1.



### 5.3.3 Síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como catalisador

A síntese dos compostos **4 a-e** foi realizada de acordo com o procedimento descrito por *Ravi P. et al.* <sup>[61]</sup>

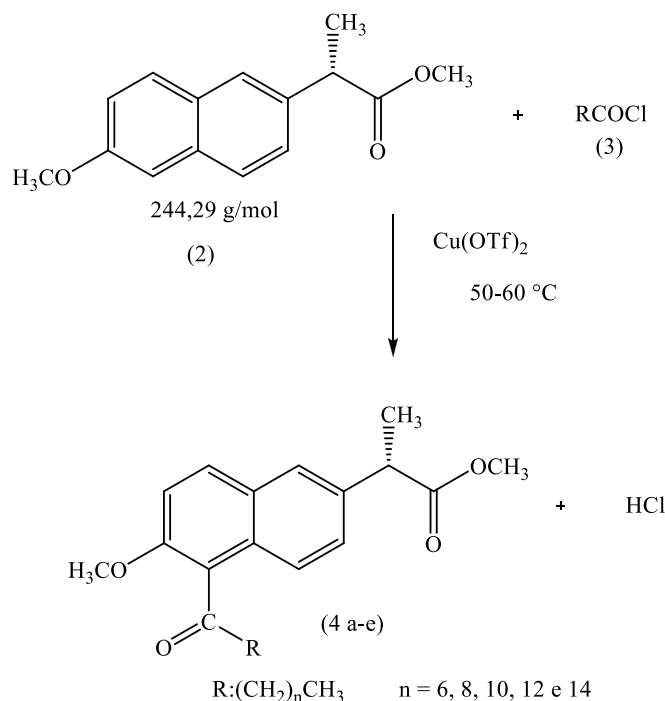


Figura 5.4: Síntese de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo utilizando  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  como catalisador.

Para um balão de 50 mL, pesou-se 0,0188 g (0,05 mmol) de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , dois mL de cloreto de ácido **3 a-e** e 0,2444 g (uma mmol) de éster metílico do *S*-Naproxeno. Colocou-se a mistura reacional em banho de óleo entre 50-60 °C e agitação, durante cinco horas. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada fina. Após as cinco horas, verificou-se que o produto desejado já se tinha formado por completo.

Procedeu-se ao isolamento dos produtos formados, primeiramente através de extração básica e posteriormente por cromatografia em coluna. Antes de se iniciar a extração básica adicionou-se à mistura reacional 10 mL de diclorometano. Após solubilização da mistura reacional, lavou-se com três porções de 10 mL de água desionizada seguida de três porções de 10 mL de solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Juntaram-se as camadas orgânicas e lavaram-se duas vezes com 20 mL de solução saturada de cloreto de sódio para



remover a água ainda existente. Secou-se a camada orgânica resultante com sulfato de sódio anidro e procedeu-se à filtração por gravidade para remoção do agente excicante.

Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo-se um resíduo de cor amarelada que foi submetido a purificação por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente o sistema hexano/acetato de etilo 6:1. Após a combinação das frações contendo o produto principal cromatograficamente homogêneo e evaporação do eluente, obteve-se o composto como um óleo amarelado, que foi caracterizado por ESI-MS,  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN.

Este tipo de reação de acilação foi efetuado várias vezes, variando o cloreto de ácido gordo, seguindo o procedimento experimental atrás descrito. A seguir encontram-se indicadas as quantidades de reagentes usadas e os resultados obtidos.

Tabela 5.6: Quantidades de reagentes usados nas reações de acilação utilizando  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  como catalisador.

Reação	Reagente	Quantidades
JR16	Éster metílico do <i>S</i> -Naproxeno	(0,2444 g; 1,000 mmol)
	Cloreto de palmitoílo	(2,00 mL; 1,00 mmol)
	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	(0,0188 g; 0,0500 mmol)
JR14	Éster metílico do <i>S</i> -Naproxeno	(0,2444 g; 1,000 mmol)
	Cloreto de miristoílo	(2,00 mL; 1,00 mmol)
	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	(0,0188 g; 0,0500 mmol)
JR12	Éster metílico do <i>S</i> -Naproxeno	(0,2503 g; 1,000 mmol)
	Cloreto de lauroílo	(2,00 mL; 1,00 mmol)
	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	(0,0180 g; 0,0500 mmol)
JR10	Éster metílico do <i>S</i> -Naproxeno	(0,2428 g; 1,000 mmol)
	Cloreto de decanoílo	(2,00 mL; 1,00 mmol)
	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	(0,0194 g; 0,0500 mmol)
JR8	Éster metílico do <i>S</i> -Naproxeno	(0,2456 g; 1,000 mmol)
	Cloreto de octanoílo	(2,00 mL; 1,00 mmol)
	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	(0,0185 g; 0,0500 mmol)

Tabela 5.7: Resultados experimentais das reações de acilação utilizando  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  como catalisador.

Reação	Derivado do <i>S</i> -Naproxeno	Cloreto de ácido	Massa obtida/g	R <sub>f</sub> (SE)	Aspetto do produto	Rendimento (%)
JR16	4a	Cloreto de palmitoílo	0,1573	0,27 (a)	Cristais amarelados	33
JR14	4b	Cloreto de miristoílo	0,2300	0,25 (a)	Cristais amarelados	51
JR12	4c	Cloreto de lauroílo	0,0872	0,25 (a)	Óleo amarelo	20
JR10	4d	Cloreto de decanoílo	0,1081	0,24 (a)	Óleo amarelo	27
JR8	4e	Cloreto de octanoílo	0,0655	0,24 (a)	Óleo amarelo	18



Os dados espectroscópicos dos cinco derivados acilados do *S*-Naproxeno sintetizados foram caracterizados e descritos na primeira reação de acilação, onde se utilizou cloreto de alumínio anidro como catalisador.



## 5.4 Saponificação seguida de protonação de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo

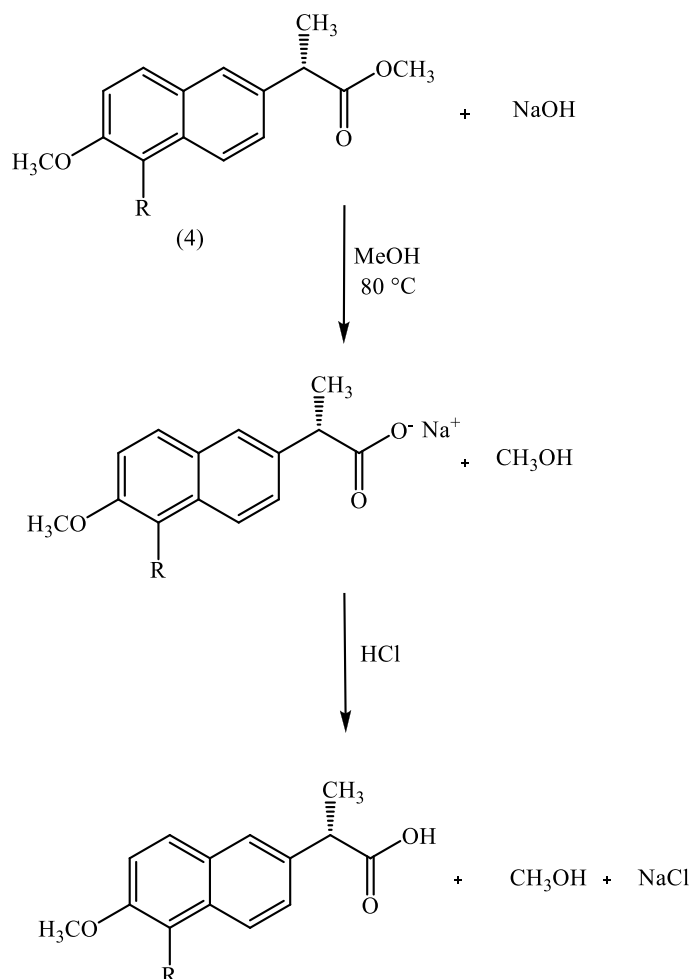


Figura 5.5: Reação de saponificação de 2-(5-alcanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoatos de metilo seguida de protonação.

Dissolveu-se o composto **4 a-e**, isolado na etapa anterior, em três mL de metanol. De seguida, adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio um mol.dm<sup>-3</sup>, à solução anterior e colocou-se em refluxo. Esta reação foi acompanhada por cromatografia em camada fina no sistema de eluente **b**, através da qual se pôde verificar que após a adição da solução aquosa de hidróxido de sódio, apesar de grande parte do composto já se apresentar na forma de sal, ainda continha uma certa quantidade de reagente de partida (éster). Assim sendo, deixou-se a solução em refluxo, durante três a cinco horas.



Após esse período de tempo, a solução apresentava-se na forma líquida e através da cromatografia em camada fina verificou-se que o composto já se encontrava sob a forma de sal. Procedeu-se, então, à sua protonação com solução aquosa de ácido clorídrico 1,002 mol.dm<sup>-3</sup>. Filtraram-se os cristais obtidos por vácuo, lavaram-se os cristais com água desionizada previamente arrefecida em gelo, obtendo-se o composto final como um sólido de cor bege.

Cada derivado acilado do *S*-Naproxeno sob a forma de ácido foi caracterizado por espectrometria de massa e ressonância magnética nuclear de protão e de carbono 13.

A reação de saponificação e protonação foi realizada em todos os compostos purificados nas etapas anteriormente descritas. Apresenta-se de seguida o resumo das quantidades de reagentes utilizadas e resultados obtidos nas saponificações/protonações efetuadas.

Tabela 5.8: Quantidades de reagentes usados nas reações de saponificação e protonação.

Reação	Reagente	Quantidades
<b>JF16</b>	Hidróxido de sódio	(464 µL; 0,962 M)
	Ácido clorídrico	(446 µL; 0,447 mmol)
<b>JF14</b>	Hidróxido de sódio	(285 µL; 0,971 M)
	Ácido clorídrico	(278 µL; 1,62 mmol)
<b>JF12</b>	Hidróxido de sódio	(1200 µL; 0,9711 M)
	Ácido clorídrico	(1165 µL; 1,200 mmol)
<b>JF10</b>	Hidróxido de sódio	(1822 µL; 0,9711 M)
	Ácido clorídrico	(1769 µL; 1,770 mmol)
<b>JF8</b>	Hidróxido de sódio	(1409 µL; 0,9526 M)
	Ácido clorídrico	(1342 µL; 1,342 mmol)

Tabela 5.9: Resultados experimentais das reações de saponificação seguidas de protonação.

Reação	Derivado do <i>S</i> -Naproxeno	Massa obtida/g	Tempo de reação / h	Ponto de fusão / °C	Aspetto do produto
<b>JF16</b>	4a	0,0974	5	79-84	Cristais beges
<b>JF14</b>	4b	1,1806	3	78-82	Cristais beges
<b>JF12</b>	4c	0,1538	5	74-79	Cristais beges
<b>JF10</b>	4d	0,6952	5	72-76	Cristais beges
<b>JF8</b>	4e	0,3298	5	64-68	Cristais beges

Os dados espectroscópicos dos vários compostos sintetizados são de seguida apresentados.





**JF16**

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz):** 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (m, 29H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.92 (t, J = 7.2 Hz, 2H, -(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.89 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CH), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.29 (t, J = 4.4 Hz, 1H, ArH), 7.45 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, ArH), 7.72 (d, J = 1.6, 1H, ArH), 7.85 (d, J = 8.8, 1H, ArH)

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz):** 14.1 e 18.1 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.1, 29.3, 29.5, 29.5, 29.6, 29.7, 29.7 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>), 31.9 e 34.1(-CH<sub>2</sub>-), 45.0, 45.1 (CH), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 113.1, 124.2, 125.3, 126.5, 127.4, 128.8, 129.8, 131.0, 135.4 e 153.7 (ArC), 179.1 (-CO-OH), 207.9 (-CO-CH<sub>2</sub>-)

m/z [MH<sup>+</sup>] encontrado, 455,43; esperado, 469,32

m/z [2MNa<sup>+</sup>] encontrado, 931,07; esperado, 932,28

**JF14**

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz):** 0.91 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (m, 9H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.92 (t, J = 14.8 Hz, 2H, -(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.87 (q, J = 21.6 Hz, 1H, CH), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.28 (t, J = 9.2, 1H, ArH), 7.45 (dd, J = 7.2, 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, ArH), 7.71 (d, J = 1.6, 1H, ArH), 7.86 (d, J = 8.8, 1H, ArH)

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz):** 14.1 e 18.0 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>), 31.9 e 34.0 (-CH<sub>2</sub>-), 45.1 (CH), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 113.1, 124.2, 125.3, 126.5, 127.5, 128.8, 129.8, 131.0, 135.5 e 153.7(ArC), 180.2 (-CO-OH), 207.9 (-CO-CH<sub>2</sub>-)

m/z [2MNa<sup>+</sup>] encontrado, 903,40; esperado, 903,58

m/z [3MNa<sup>+</sup>] encontrado, 1342,87; esperado, 1343,87



**JF12**

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz):** 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (m, 19H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.92 (t, J = 7.2 Hz, 2H, -(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.88 (q, J = 7.2 Hz, 1H, CH), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.29 (t, J = 3.6, 1H, ArH), 7.45 (dd, J = 0.8, 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, ArH), 7.72 (d, J = 1.6, 1H, ArH), 7.85 (d, J = 8.8, 1H, ArH)

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz):** 14.1 e 18.0 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>), 31.9 e 34.1 (-CH<sub>2</sub>-), 45.1 (CH), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 113.2, 124.2, 125.3, 126.5, 127.4, 128.8, 129.8, 131.0, 135.4, 153.7 (ArC), 179.8 (-CO-OH), 207.9 (-CO-CH<sub>2</sub>-)

m/z [MH<sup>+</sup>] encontrado, 413,47; esperado, 413,26

m/z [2MNa<sup>+</sup>] encontrado, 847,27; esperado, 847,52

m/z [3MNa<sup>+</sup>] encontrado, 1258,67; esperado, 1259,78

**JF10**

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz):** 0.90 (t, J=6.8, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (m, 14H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.92 (t, J = 15.2 Hz, 2H, -(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.88 (q, J = 7.2 Hz, 1H, CH), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.28 (t, J = 3.2, 1H, ArH), 7.45 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, ArH), 7.72 (d, J = 1.6, 1H, ArH), 7.85 (d, J = 9.2, 1H, ArH)

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz):** 14.1 e 18.0 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.3, 29.3, 29.4, 29.4 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 31.8 (-CH<sub>2</sub>-), 45.1 (CH), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 113.2, 124.2, 125.2, 126.5, 127.4, 128.8, 129.8, 131.0, 135.3, 153.7 (ArC), 180.3 (-CO-OH), 207.9 (-CO-CH<sub>2</sub>-)

m/z [MH<sup>+</sup>] encontrado, 385,47; esperado, 385,23

m/z [2MNa<sup>+</sup>] encontrado, 791,20; esperado, 791,46

m/z [3MNa<sup>+</sup>] encontrado, 1174,53; esperado, 1175,69



**JF8**

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz):** 0.90 (t, J = 6.8, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (m, 9H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H, -(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.87 (q, J = 7.2 Hz, 1H, CH), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.28 (t, J = 0.8, 1H, ArH), 7.45 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H, ArH), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, ArH), 7.72 (d, J = 1.2, 1H, ArH), 7.84 (d, J = 8.8, 1H, ArH)

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz):** 14.1 e 18.0 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.3, 29.4, 29.5 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 31.7 (-CH<sub>2</sub>-), 45.0 (CH), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 113.2, 124.2, 125.3, 126.5, 127.4, 128.8, 129.8, 131.0, 135.4, 153.7 (ArC), 179.7 (-CO-OH), 207.9 (-CO-CH<sub>2</sub>-)

m/z [MH<sup>+</sup>] encontrado, 357,40; esperado, 357,20

m/z [2MNa<sup>+</sup>] encontrado, 735,13; esperado, 735,40

m/z [3MNa<sup>+</sup>] encontrado, 1090,47; esperado, 1091,60



## 5.5 Tentativa de introdução de dois grupos acilo no anel naftalénico do *S*-Naproxeno

### 5.5.1 Tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, partindo do 2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo

Na primeira tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, utilizou-se como catalisador o óxido de zinco. A reação de síntese foi realizada de acordo com o procedimento descrito por *Mona Hosseini Sarvari et al.* <sup>[56]</sup>

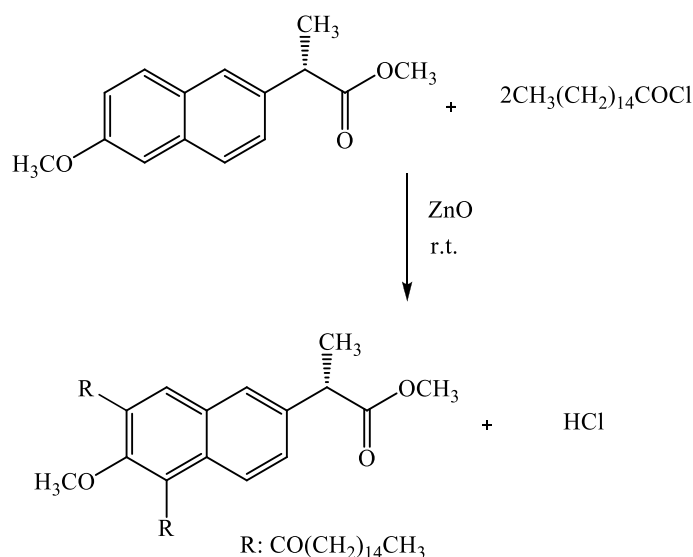


Figura 5.6: Reação de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, utilizando ZnO como catalisador.

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionaram-se 513  $\mu\text{L}$  (3,00 mmol) de cloreto de palmitoílo e 0,04 g (0,5 mmol) de óxido de zinco. De seguida, adicionou-se 0,2452 g (1,000 mmol) do éster metílico do *S*-Naproxeno e colocou-se a reação em agitação constante e à temperatura ambiente. Inicialmente, a mistura reacional apresentava-se com uma coloração amarela claro, que no decurso da reação se tornou um castanho-escuro. Permaneceu em agitação constante e à temperatura ambiente durante 19 horas. Foi acompanhada por cromatografia em camada fina, no sistema de eluente a, que mostrou a formação de compostos novos, um dos quais em maior quantidade bem como a presença do reagente de

partida e do derivado acilado com um único grupo acilo. Adicionaram-se mais 513  $\mu\text{L}$  (3,00 mmol) de cloreto de palmitoílo. A reação permaneceu em agitação constante e à temperatura ambiente durante quatro horas e foi acompanhada por CCF. Não se verificou qualquer alteração dos produtos formados, e portanto adicionaram-se novamente 513  $\mu\text{L}$  (3,00 mmol) de cloreto de palmitoílo. Após duas horas não se verificou qualquer alteração na composição da mistura reacional.

Deste modo, procedeu-se ao isolamento dos produtos formados, primeiramente através de extração básica e posteriormente por cromatografia em coluna. Antes de se iniciar a extração básica adicionou-se à mistura reacional 30 mL de diclorometano. Após solubilização da mistura reacional, lavou-se três vezes com 15 mL de solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Juntaram-se as camadas orgânicas e lavaram-se duas vezes com 20 mL de solução saturada de cloreto de sódio para remover a água ainda existente. Secou-se a camada orgânica resultante com sulfato de sódio anidro.

Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo-se um resíduo que foi submetido a purificação por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente o sistema hexano/acetato de etilo 6:1.

O produto cromatograficamente homogêneo isolado foi analisado por MS, tendo-se constatado que não se tratava do produto-alvo ( $m/z = 261,40$  esperando-se 721,10 para  $\text{MH}^+$ ).

A segunda tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoílo-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo também foi realizada de acordo com o procedimento descrito por *Mona Hosseini Sarvari et al.*, com exceção do seguinte passo: a mistura reacional foi colocada em refluxo a 80°C. Ao fim de quatro horas verificou-se a formação de produtos novos e também a presença do éster metílico do S-Naproxeno. Adicionaram-se mais 513  $\mu\text{L}$  de cloreto de palmitoílo à mistura reacional. Ao fim de quatro horas, verificou-se a formação de mais produtos novos e portanto procedeu-se ao isolamento dos produtos formados.

Os produtos cromatograficamente homogêneos isolados foram analisados por MS, tendo-se constatado que não se tratavam do produto-alvo.

( $m/z = 726,20$ , esperando-se 721,10 para  $\text{MH}^+$ )

( $m/z = 1190,33$ , esperando-se 721,10 para  $\text{MH}^+$ )



Na terceira tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, utilizou-se o cloreto de alumínio como catalisador. A reação de síntese foi realizada de acordo com o procedimento descrito por *Alen Ianni et al.* [60]

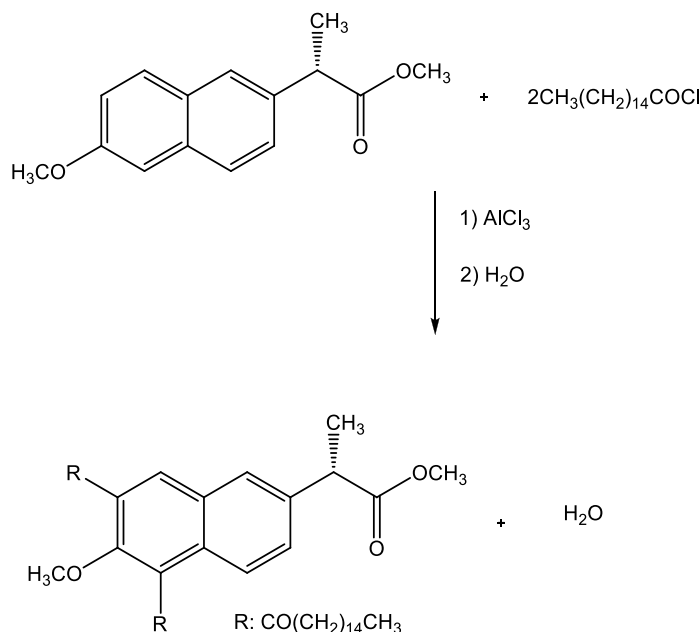


Figura 5.7: Reação do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, usando  $\text{AlCl}_3$  como catalisador.

Para um balão de três tubuladuras de 100,0 mL e sob atmosfera de árgon, banho de gelo e agitação constante, dissolveu-se 1,4749 g (11,100 mmol) de cloreto de alumínio em 6 mL de diclorometano seco. Adicionou-se de seguida, gota a gota, 3,36  $\mu\text{L}$  (11,1 mmol) de cloreto de palmitoílo, durante 30 min. Deixou-se dissolver por completo a suspensão resultante. De seguida adicionou-se, nas mesmas condições, uma solução de éster metílico do *S*-Naproxeno (0,4950 g (2,026 mmol) em cinco mL de diclorometano seco) durante 15 minutos. A reação permaneceu nestas condições durante duas horas. Foi acompanhada por cromatografia, em camada fina, no sistema de eluente a , o que mostrou a formação de compostos novos, um dos quais em maior quantidade bem como a presença do reagente de partida e do derivado acilado com um único grupo acilo. Após este período, colocou-se a mistura reacional à temperatura ambiente, em agitação e em atmosfera de árgon durante três dias, tendo-se formado vários produtos desconhecidos. De seguida, a mistura reacional foi sujeita a refluxo durante três horas. Depois deste período voltou-se a colocar a reação sob atmosfera de árgon, em agitação e em banho de gelo e adicionou-se, muito lentamente, 30 mL de água.



Procedeu-se ao isolamento dos produtos formados, primeiramente através de extração básica e posteriormente por cromatografia em coluna.

O produto cromatograficamente homogêneo isolado foi analisado por MS, tendo-se constatado que não se tratava do produto-alvo, ( $m/z = 910,13$ , esperando-se 721,10 para  $MH^+$ ).

### 5.5.2 Tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, partindo do 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo

Na quarta tentativa de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo, o 2-(5-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo reagiu com o cloreto de palmitoílo, utilizando como catalisador o óxido de zinco (Figura 5.9).

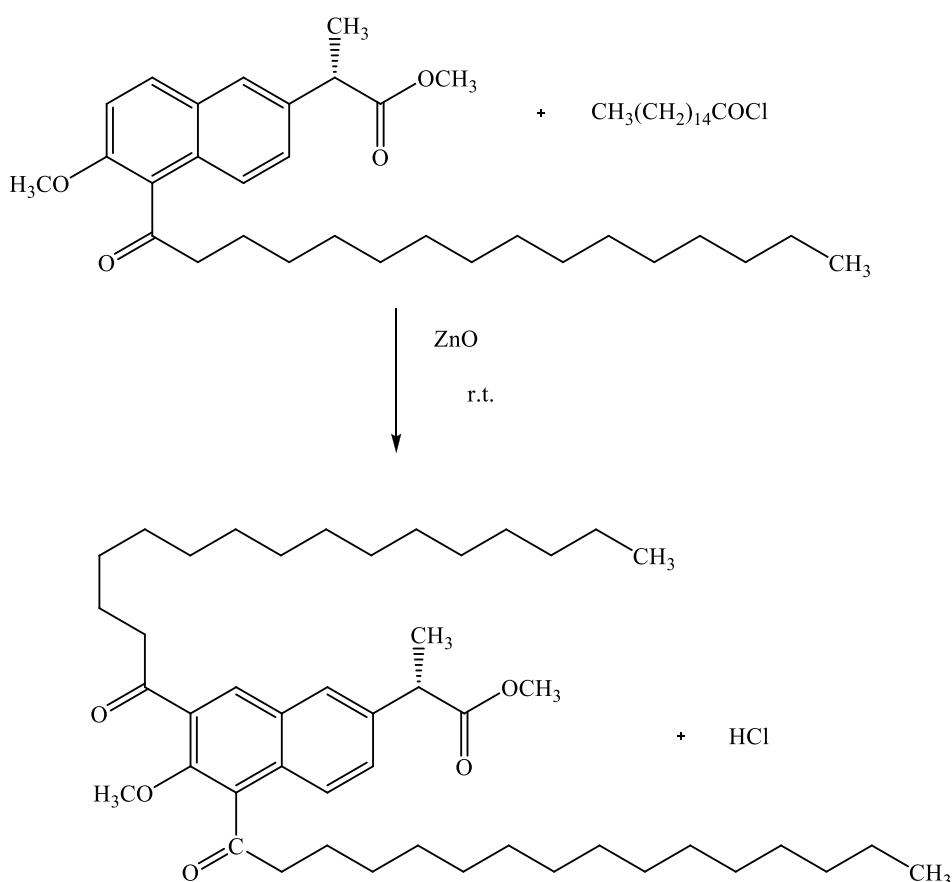


Figura 5.8: Reação de síntese do 2-(5,7-di-hexadecanoíl-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo.

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionaram-se 26  $\mu\text{L}$  ( $8.6 \times 10^{-5}$  mmol) de cloreto de palmitoílo e 0.0041 g ( $4.3 \times 10^{-5}$  mmol) de óxido de zinco. De seguida adicionou-se 0.0416 g ( $8.61 \times 10^{-5}$  mmol) do 2-(5-hexadecanoílo-6-metoxinaft-2-il)propanoato de metilo e colocou-se a reação em agitação constante e à temperatura ambiente. De seguida, procedeu-se ao isolamento dos produtos formados, primeiramente através de extração básica e posteriormente por cromatografia em coluna. Antes de se iniciar a extração básica adicionou-se à mistura reacional 30 mL de diclorometano. Após solubilização lavou-se três vezes com 15 mL de solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Juntaram-se as camadas orgânicas e lavaram-se duas vezes com 20 mL de solução saturada de cloreto de sódio para remover a água ainda existente. Secou-se a camada orgânica resultante com sulfato de sódio anidro e procedeu-se à filtração por gravidade.

Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo-se um resíduo que foi submetido a purificação por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente o sistema hexano/acetato de etilo 6:1.

Os produtos cromatograficamente homogêneos isolados foram analisados por MS, tendo-se constatado que não se tratavam do produto-alvo ( $m/z = 405,33$ , esperando-se 721,10 para  $\text{MH}^+$ ).





## ***6.BIBLIOGRAFIA***



1. Harrington, P. J.; Lodewijk, E. *Org. Process Res. Dev.*, **1997**, 1, 72-76.
2. Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3174.
3. Jung K. W.; Janda, K. D.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 6, 19, 2281-2282.
4. Beetge, E.; Plessis, J.; Muller, D. G.; Goosen, C.; Rensburg, F. J. *Int J Pharm*, **2000**, 193, 261-264.
5. Kim, S. J.; Flach, A. J.; Jampol, L. M. *Surv Ophthalmol*, **2010**, 55.
6. Pirkle W. H.; Liu, Y. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6911-6916.
7. Baboota, S.; Shakeel, F.; Ahuja, A.; Ali, J.; Shafiq, S. *Acta Pharm.*, **2007**, 57, 315-332.
8. Okur, N. U.; Apaydin, S.; Yavasoglu, N. U. K.; Yavasoglu, A.; Karasulu, H. Y. *Int J Pharm*, **2011**, 416, 136-144.
9. Mello, V. A.; Júnior, E. R. *Quim. Nova*, **2011**, 34, 6, 933-939.
10. Jain, S., Tran, S., El Gendy, M. A. M., Kashfi, K., Jurasz, P., Velázquez-Martínez, C. *A. J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 688-696.
11. Huang, Z.; Velazquez, C. A.; Abdellatif, K.R. A.; Chowdhury, M. A.; Reisz, J. A.; DuMond, J. F.; King, S. B.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 1356-1364.
12. Kristina E. Furse, Derek A. Pratt, Ned A. Porter, and Terry P. Lybrand, *Biochemistry*, **2006**, 45, 3189-3205.
13. Hawkey, C. J. *Best Pract Res Cl Ga*, **2001**, 15, 5, 801±820.
14. FitzGerald, G. A. *Am J Cardiol.*, **2002**, 89.
15. Ringbom, T.; Huss, U.; Stenholm, Å.; Flock, S.; Skattebøl, L.; Perera, P.; Bohlin, L. *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 745-749.
16. Bombardier, C.; Laine, L.; Reicin, A.; Shapiro, D.; Vargas, R.; Davis, B.; Day, R.; Ferraz, M. B.; Hawey, C. J.; Hocheberg, M. C.; Kvien, T. K.; Schenitzer, T. J.; *New Engl J Med*, **2000**, 343.
17. Simon, L. S.; *JCOM.*, **2000**, 7.
18. Zambre, A. P.; Ganure, A. L.; Shinde, D. B.; Kulkarni, V. M. *J. Chem. Inf. Model.*, **2007**, 47, 635-643.
19. Hawkey, C. J.; *The Lancet.*, **1999**, 353.
20. Masferrer, J. L.; Zweifel, B. S.; Manning, P. T.; Hauser, S. D.; Leahy, K. M.; Smith, W. G.; Isakson, P. C.; Seibert, K. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1994**, 91, 3228-3232.
21. Bakhle, Y. S.; Botting, R. M. *Mediat Inflamm*, **1996**, 5, 305-323.



22. Rao S. N.; Stockfisch, T. P.; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, 43, 1614-1622.
23. Sousa, M. D.; Barbosa, C. M. *Quim. Nova*, **2009**, 32, 6, 1609-1619.
24. Hillberg, A.L.; Tabrizian, M. *ITMB-RBM*, **2008**, 29, 89-104.
25. Verheyen, E.; Schillemans, J. P.; van Wijk, M.; Demeniex, M. A.; Hennink, W. E.; van Nostrum, C. F. *Biomaterials*, **2011**, 32, 3008-3020.
26. Alexander, C.; Andersson, H. S.; Andersson, L.S.; Ansell, R. J.; Kirsch, N.; Nicholls, I. A.; O'Mahony, J.; Whitcombe, M. J. *J. Mol. Recognit.*, **2006**, 19, 106-180.
27. Figueiredo, E. C.; Dias, A. C. B.; Arruda, M. A. Z. *Braz. J. Pharm. Sci.*, **2008**, 44, 3.
28. Sharma, P.S.; Souza, F.; Kutner, W. *Trends Anal. Chem.*, **2012**, 34.
29. Cummins, W.; Duggan, P.; McLoughlin, P. *Anal Chim Acta*, **2005**, 542, 52-60.
30. Vasapollo, G.; Del Sole, R.; Mergola, L.; Lazzoi, M. R.; Scardino, A.; Scorrano A.Mele, G. *Int. J. Mol. Sci.*, **2011**, 12, 5908-5945.
31. Lei, J. D., Tan, T.W. *Biochem Eng J*, **2002**, 11, 175-179.
32. Ikegami, T.; Lee, W. S.; Nariai, H.; Takeuchi, T. *J Chromatogr*, **2004**, 804, 197-201.
33. Dickert, F. L.; Hayden, O. *Trends Anal. Chem.*, **1999**, 18, 3.
34. Padalkar, V. S.; Tathe, A. B.; Sekar, N. *Arabian J. Chem.*, **2012**.
35. Alizadeh, T. *Thin Solid Films*, **2010**, 518, 6099-6106.
36. Patel, A.; Fouace, S.; Steinke, J. H.G. *Anal Chim Acta*, **2004**, 504, 53-62.
37. Byrne, M. E.; Parka, K.; Peppas, N. A. *Adv Drug Deliver Rev*, **2002**, 54, 149-161.
38. Hilt, J. Z.; Byrne, M. E. *Adv Drug Deliver Rev*, **2004**, 56, 1599-1620.
39. Andersson, L. I. *Anal. Chem.* **1996**, 68, 111-117.
40. Sellergren, B.; Allender, C. J. *Adv Drug Deliver Rev*, **2005**, 57, 1733-1741.
41. Ramström, O.; Ye, L.; Mosbach, K. *Chem. Biol.*, **1996**, 3, 6.
42. Xin-hua, Y.; Min, C.; Qi-xun, D.; Xiao-nong, C. *Chem. Eng. J.*, **2009**, 146, 266-269.
43. Hao, X.; Yoshida, A.; Nishikido, J. *Tetrahedron Lett*, **2005**, 46, 2697-2700.
44. Chitrlekha Khatri, Deepti Jain, Ashu Rani, *Fuel*, **2010**, 89 3853-3859.
45. Tran, P. H.; Duus, F.; Le, T. N. *Tetrahedron Lett*, **2012**, 53, 222-224.
46. Boroujeni, K. P. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, 31, 11.
47. Mahdi, J.; Ankati, H.; Gregory, J.; Tenner, B.; Biehl, E. R. *Tetrahedron Lett*, **2011**, 52, 2594-2596.
48. Piotrowicz, A. W.; Ski, D. C.; Zakrzewski, J. *Tetrahedron Lett*, **2011**, 52, 5270-5272.



49. Sharghi, H.; Jokar, M.; Doroodmand, M. M.; Khalifehb, R. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 3031 – 3044.
50. Parvulescu, A. N.; Gagea, B. C.; Poncelet, G.; Pârvulescu, V. I. *Appl. Catal.*, **2006**, 301, 133–137.
51. Sartori, G.; Maggi, R. *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 1077-1104.
52. Carey, F. A.; Sundberg, R.; *Advanced Organic Chemistry*, Part A, Third Edition, Plenum Press.
53. Kobayashi, S.; Manabe, K. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 7, 1373–1380.
54. Ross J.; Xiao, J. *Green Chem.*, **2002**, 4, 129–133.
55. Kobayashi, S.; Komoto, I. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6463±6465.
56. Sarvari M. H.; Sharghi, H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6953-6956.
57. Martinez, F.; Morales, G.; Martin, A.; Grieken, R., *Appl. Catal.* **2008**, 347, 169–178.
58. Farkas, J.; Bekassy, S.; Agai, B.; Hegedus, M.; Figueras, F. *Synthetic Commun*, **2000**, 30, 2479-2485.
59. Gopalakrishnan, M.; Sureshkumar, P.; Kanagarajan, V. J. Thanusu, *Catal.Comm.*, **2005**, 6, 753–756.
60. Ianni, A.; Waldvogel, S.R. *Synthesis*, **2006**, 13, 2103-2112.
61. Singh, R.S. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 241-247.

